RÉUSSIR L'INTERNAT

IMMUNOPATHOLOGIE ALLERGOLOGIE et RÉACTION INFLAMMATOIRE



coordination
B. SAUVEZIE



ellipses

◆ Table des matières ◆

Achevé d'imprimer en juillet 2004 par Normandie Roto Impression s.a.s., 61250 Lonrai
N° d'impression : 041677 - Dépôt légal : juillet 2004 - Imprimé en France

CHAPITRE 1 ➤ POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (PR)

RHEUMATOID ARTHRITIS (RA)

DIAGNOSTICS

Question 121a
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

J.-J. Dubost, B. Sauvezie, Clermont ;
lecteur référent : A. Sarraux, Brest

- **Diagnostic précoce impératif**, avant toute destruction articulaire car depuis 1999 on dispose de traitements qui préviennent érosions et destructions.

Dans ce qui suit, phase de début = phase **avant** toute lésion radiologique.

- Diagnostic devenu difficile : **ne doit plus attendre les classiques déformations/érosions**.
- **Donc RÉVOLUTION clinique et thérapeutique** pour la PR, qui est considérée comme la maladie auto-immune systémique **la plus fréquente**.
- Pourtant, ne devient systémique qu'après 5 à 10 ans d'évolution et seulement si séropositive et rebelle ; ne plus dire séro-positif à cause du SIDA.
- En fait, au début : PR = maladie **purement** articulaire : donc **l'absence d'atteinte systémique devrait être un critère diagnostique : transversalité en négatif.**

Critères classiques de l'ACR : mal adaptés au diagnostic précoce :**

Quatre critères au moins = PR (pas de critère d'exclusion, voir ref. 2).

1er : raideur matinale de plus d'une heure ; 2e : synovites d'au moins 3 articulations ; 3e : incluant la main ; 4e : symétriques (à peu près). Ces 4 signes en continu depuis au moins 6 semaines.

5e : nodules rhumatoïdes (mais exceptionnels au début) ; 6e : facteur rhumatoïde (mais manque 2 fois sur 3 au début) ; 7e : lésions radiologiques (mais absentes par définition).

*** American college of Rheumatology*

I. DIAGNOSTIC

A. Présentation la plus fréquente (dans les 6 premiers mois)

1. FEMME : 3/4 CAS, EN MAJORITÉ ENTRE 45-55 ANS

2. SYNOVITE

- **Polyarticulaire** : polyarthrite : **3 articulations et plus en même temps** (2 = oligo-arthrite, 1 = mono-arthrite).
- **Évolution chronique :** localisations présentes en continu depuis plus de 6 semaines.
- **Et additive** : apparition de nouvelles localisations sans disparition des précédentes.
- **Et enraidissante**, raideur matinale : plus d'une heure entre lever et retour à la normale ; surtout évocatrice aux mains.
- **Distale**, aux mains seules ou les incluant : radio-carpienne, radio-cubitale (et gaines des tendons), parfois canal carpien seul, métacarpophalangienne (MCP), interphalangienne proximale (IPP), mais respectant les IPD (sauf si psoriasis).
- **Bilatérale et symétrique,** approximativement les mêmes articulations des deux côtés : par exemple 2e MCP à droite, 3e MCP à gauche, etc.
- **Évaluation sommaire** en fonction de stades : 1 = douleur, 2 = douleur + gonflement modéré, 3 = douleur + gonflement important et/ou augmentation de chaleur locale, et/ou rougeur.
- **Rechercher systématiquement une atteinte bilatérale des avant-pieds : attention** : inflammation des métatarso-phalangiennes (MTP) très **évocatrice** mais **asymptomatique au début** sauf en serrant latéralement chaque avant-pied dans sa main : douleur provoquée.
- **Rechercher à l'interrogatoire des épisodes synovitiques anciens et régressifs ; préciser leurs caractéristiques et les phénomènes d'accompagnement : utile pour diagnostic différentiel (surtout celui de spondylarthropathie).**

> **Donc polyarthrite : chronique, enraidissante, bilatérale, symétrique, incluant les mains.**
> **Il reste à vérifier qu'elle est nue... Pour cela il faut que la malade aussi soit nue.**

B. Polyarthrite nue

Négativité de l'examen de :

- **Mains** : pas de séquelles de Raynaud, d'ongles cannelés/piquetés, bordures unguéales normales.

- **Pieds** : pas d'œdème, de purpura, d'érythème noueux, d'orteil en saucisse, de kératose plantaire.
- **Cuir chevelu** : pas d'alopécie, de psoriasis (ou d'antécédent de psoriasis à rechercher systématiquement à l'interrogatoire).
- **Face** : pas d'érythème : pommettes, front, joues, ni érythro-œdème des paupières ; pas d'uvéite, de conjonctivite, de sclérite, de gonflement des glandes salivaires ; de kérato-conjonctive et bouche sèches ; pas d'aphtose ou d'érosion buccale.
- **Tête et cou** : pas d'atteinte ORL clinique, de cartilages (oreille ou nez) enflammés ; d'adénopathie cervicale ni axillaire, thyroïde normale.
- **Tronc** : pas de psoriasis des plis, d'autre éruption.
- **Poumons** : pas d'épanchement ni de crépitants des bases ou autre anomalie.
- **Cœur** : pas de péricardite : si suspicion → échographie ; si autre anomalie auscultatoire, éliminer valvulopathie et greffe oslérienne.
- **Foie, rate** normaux, pas d'antécédent d'ictère ou de risque d'hépatite.
- **Digestif** : pas d'ulcère (ni antécédent ulcéreux) ; d'intolérance des anti-inflammatoires ; de stéatorrhée, de diarrhée fréquente, de méléna.
- **Reins** : pas d'albuminurie (ni actuelle ni dans les antécédents), d'HTA ; d'urétrite, balanite, d'aphtose génitale (ni d'antécédent).
- **Vaisseaux** : pas de phlébites et/ou d'avortements à répétition, de thrombose artérielle.
- **Nerfs** : pas de signe neurologique (sauf canal carpien, révélateur possible de PR).

Si la polyarthrite n'est pas nue, donc si cette enquête découvre des anomalies : évoquer un des diagnostics différentiels de la PR : voir tableau 2, p. 19-21.

C. Biologie de l'inflammation (voir aussi chapitre 26)

Confirme la synovite.

- Vitesse de sédimentation (VS) élevée : 25-60 mm/1 h, fibrinogène élevé : 4-5 g/L, CRP modérément augmentée : 15-50 mg/L.
- Haptoglobine et orosomucoïde augmentés.
- Plus tardivement :
  - anémie inflammatoire et hyperplaquettose ;
  - baisse de l'albumine et baisse de la transferrine.

Mais syndrome inflammatoire **manquant** si atteinte d'un petit nombre de petites articulations ou chez quelques rares malades avec atteinte étendue (dysrégulation cytokinique ?).

Donc atteinte polyarticulaire inflammatoire et nue, SANS autre atteinte.

D. Avec ou sans facteur rhumatoïde (voir chap. 27, p. 241-257)

- **À toujours rechercher** (2 méthodes obligatoires simultanément, Latex et Waaler-Rose), ou ELISA (B40).
- **Négativité sans valeur diagnostique** car absent, à 6 mois d'évolution, dans 2/3 cas de PR : sensibilité (Se) = 0,35.
- **Mais positivité (latex ≥ 1/100, WR ≥ 1/64, ELISA > 20 uimL) de grande valeur diagnostique À CONDITION QUE L'ON HÉSITE ENTRE PR ET UN DE SES DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS QUI NE COMPORTENT PAS DE FACTEUR RHUMATOÏDE : rhumatismes séro-négatifs ici appelés de** « type I » ; donc, dans cette alternative et celle-là seulement, si facteur rhumatoïde positif = PR quasi certaine, **spécificité (Sp)** = 0,95 (performances diagnostiques, voir chapitre 25, p. 217-227).
- **Mais positivité de peu d'importance si le diagnostic hésite entre PR et collagénoses,** ici appelées diagnostics différentiels de type II, surtout **lupus (la plus grave, voir chapitre 4 p. 45-58) et Sjogrën (la plus fréquente, voir chapitre 28 p. 262-265)** car le facteur rhumatoïde est **présent aussi chez 1/3 patients atteints de collagénose**.
- **Enfin : positivité de valeur pronostique dans la PR :** PR séro-positive = risque accru de destructions articulaires et d'atteintes viscérales.
- **En pratique : si résultat négatif (2/3 cas) : refaire cette sérologie 4 fois/an** ; 1/3 PR se positiveront entre 6 mois et 10 ans ; 1/3 reste définitivement négatif ; **inutile de répéter le test s'il a été une fois positif** : ne fluctue pas avec les poussées ; son titre est sans (grand) intérêt pour le suivi évolutif.

E. Avec ou sans anticorps antipeptides citrullinés (voir chap. 27, p. 241-257)

Aussi appelés selon la technique de détection : antiprofilagrines, antipérinucléaires, anticytokératine...

- Positivité dans 40 % des cas de polyarthrites, **même au début**.
- Positivité possible dans les PR sans facteur rhumatoïde.
- Prédictifs de plus grande sévérité de la PR, selon certains auteurs (voir méthode pronostique de Visser, p. 28).
- Très spécifiques (faux positifs ≤ 5 % dans les principaux diagnostics différentiels type I et type II, donc Sp = 0,95), donc performance diagnostique au moins égale à celle du facteur rhumatoïde pour éliminer les diagnostics différentiels de type I, et très supérieure à celle du facteur rhumatoïde, pour éliminer les diagnostics différentiels de type II.

F. Avec ou sans anticorps antinucléaires (voir chap. 27, p. 241-257)

Détectés dans 1/5 cas de polyarthrite rhumatoïde, mais souvent plus tardivement dans l'évolution ; ces antinucléaires ne correspondent à aucune spécificité identifiée – Pas d'anti-ADNn, d'anti-Sm, d'anti-Scl 70, d'anti-RNP (à taux élevé), pas d'anti-SSA ou d'anti-SS-B... (voir chapitre 27, p. 242-247).

G. Mais sans lésions radiologiques

Radiographier toutes les articulations douloureuses et obligatoirement poignets et mains (face), pieds (face, profil et 3/4 centrés sur avant-pied).

- Absence de lésion, par définition, à ce stade (encore faut-il le vérifier).
- **Radios du début = à garder : références pour mesure de vitesse d'évolution** radiologique au fil des ans.
- Plus ces lésions apparaissent tôt et se multiplient vite, plus la PR sera destructrice.

Où chercher les premières lésions ?

- **Déminéralisation** : dès les premières semaines d'évolution mais difficile à juger : têtes métacarpiennes, métatarsiennes, base des phalanges et carpe.
- **Premières géodes** : entre 6 et 12 mois d'évolution : extrémité distale des métacarpiens, métatarsiens, extrémités proximales des phalanges, carpes.
- **Premières érosions** ou encoches périphériques : têtes métacarpiennes, bases des phalanges, **tête du 5e métatarsien** (même en l'absence de toute notion de douleur des pieds).





Figures 1 et 2. Madame B.S. : PR au début : IRM (T1) du majeur droit : coupes paramédiane et médiane : synovite de l'IPP.

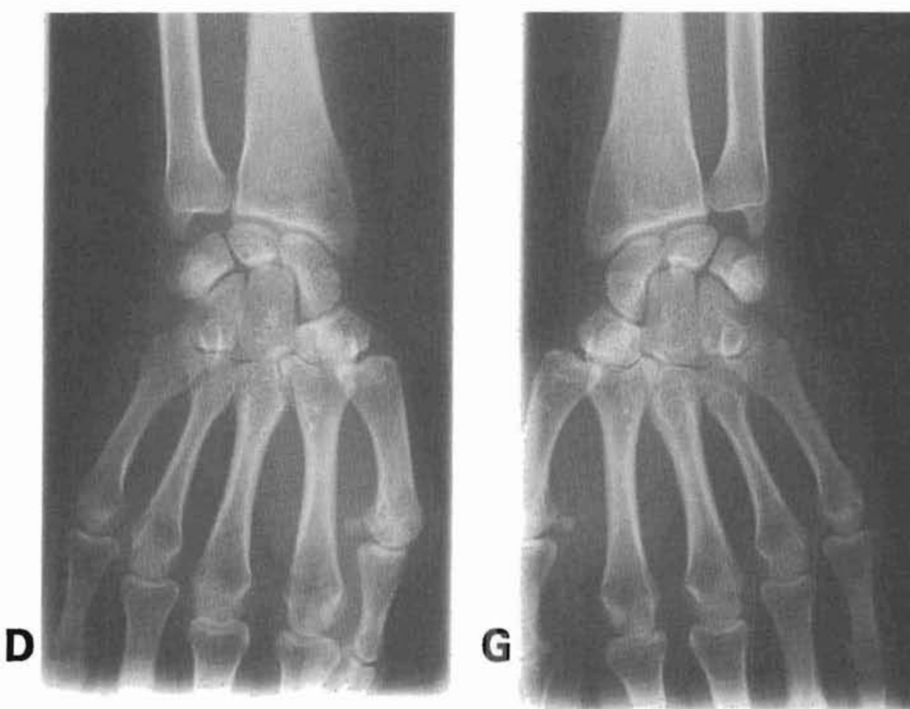




Figures 3 et 4. Même coupes avec gadolinium et saturation de graisse. Synoviale enflammée (blanc) de l'IPP.

PREMIÈRES LÉSIONS RADIOLOGIQUES

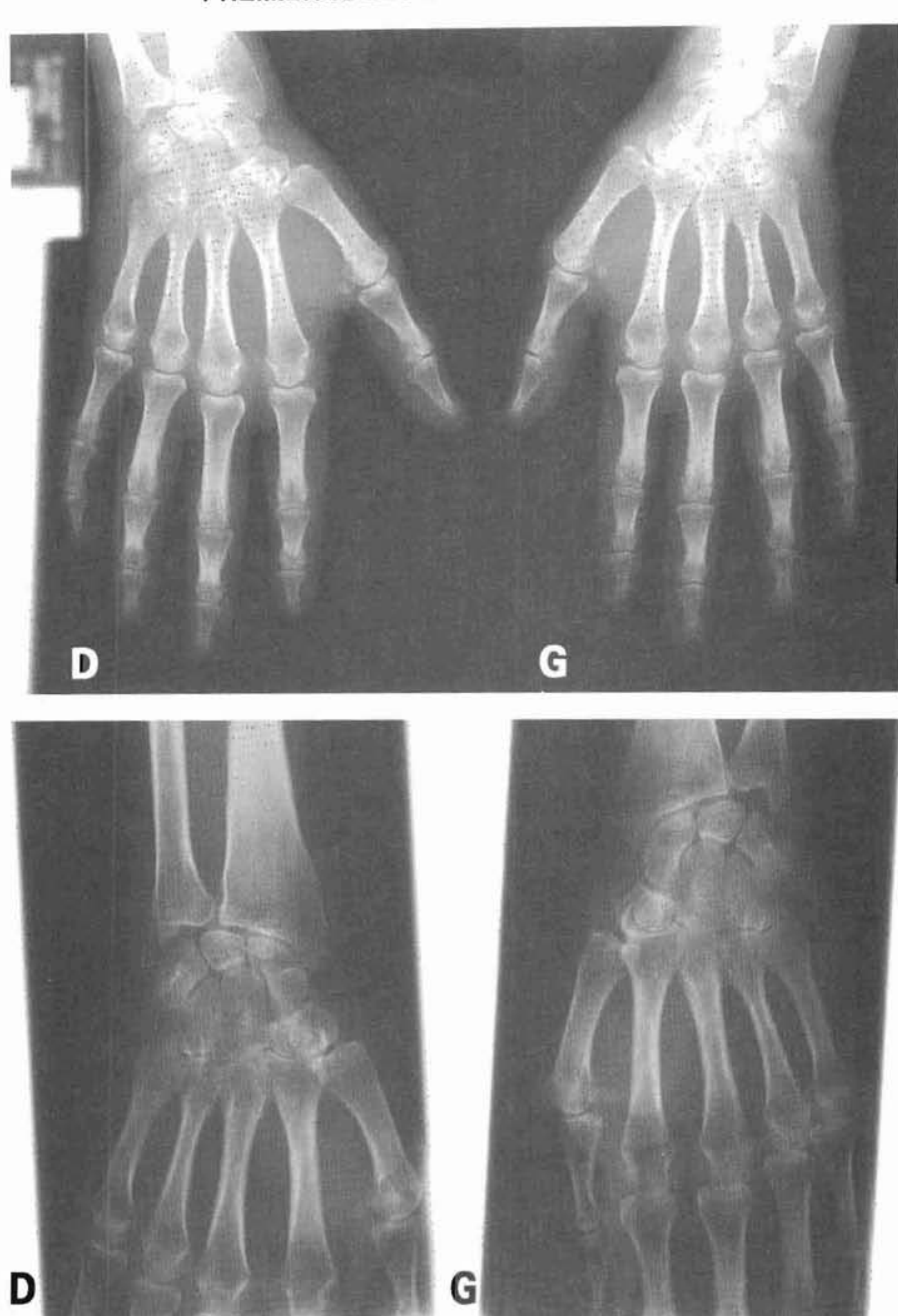




Figures 5 et 6. Madame M.C. M. : PR au début, 1999. Mains et poignets : pas de lésion sauf pincement de 1re MCP, droite et gauche.

Se servir de cette planche comme images de référence. Lui comparer les autres radios de mains pour détecter les premières lésions.

PREMIÈRES LÉSIONS RADIOLOGIQUES



Figures 7 et 8. Madame M.C. M. : PR, en 2001 : déminéralisation « en bandes », pincement de la 1re MCP, droite et gauche, érosion de la styloïde cubitale droite, pincement (minimime) radiocarpien droit.



Figure 9. Madame M.C. M. : PR, en 2001 : scintigraphie ostéo-articulaire : hyperfixation de 1re, 2e et 3e MCP droites, de 1re et 2e MCP gauches, des deux radiocarpiennes

PREMIÈRES LÉSIONS RADIOLOGIQUES





Figure 10. Madame M.C. M. : PR débutante : 3/4 : pied droit, pas de lésion ; autre cas : géode et érosion de la tête du 5e métacarpien.





Figures 11 et 12. Madame M.C. M. : PR, en 2001 : pieds de 3/4, géodes de 2e, 3e et 5e têtes métacarpiennes droites, déminéralisation « en bandes ».





Figure 13. Madame M.C. M. : PR, en 2001 : scintigraphie ostéo-articulaire : hyperfixation des 2e, 3e, 4e et 5e MTP droites, 2e, 3e MTP gauche et 1re IP droit, tarses droit et gauche.

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

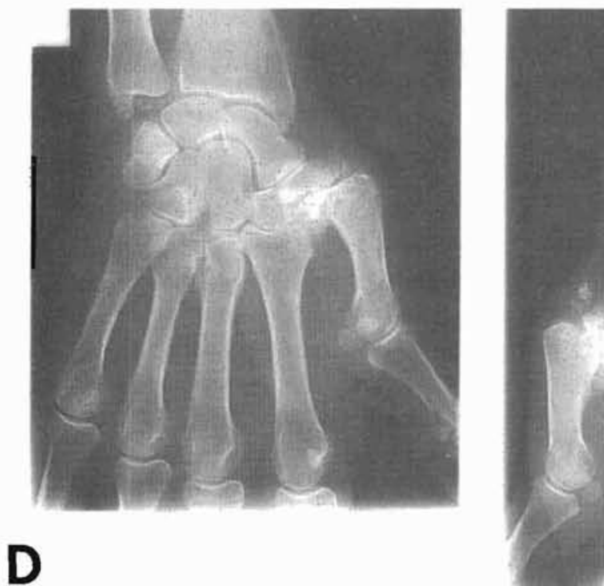




Figure 14. Madame J.P. : chondrocalcinose : liseré du ligament triangulaire du carpe à droite et à gauche ; rhizarthrose bilatérale associée, comme souvent.



Figure 15. Madame A.B. : arthrose digitale érosive : atteinte des IPP et des IPD avec élargissement osseux (ostéophytes), interlignes partiellement pincés, à bords condensés ; MCP respectées.

II. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL D'UNE PR AU DÉBUT

Voir aussi tableau 2 (p. 19-21). Diagnostic différentiel d'une PR qui débute sous la forme (type I = sans facteur rhumatoïde ; type II = pouvant en comporter) :

A. De polyarthrite/polyarthralgies distales

- **Lupus** : femmes de la trentaine, **jamais** polyarthrite **nue** donc chercher : atteintes cutanée, viscérales, hématologique et anticorps spécifiques (type II, voir chapitre 4 p. 45-58).
- **Rhumatisme psoriasique (forme périphérique)** : hommes/femmes de la quarantaine, atteinte des IPD, **jamais** polyarthrite **nue** donc chercher : lésions cutanées et des ongles, antécédents personnels et/ou familiaux de psoriasis (type I, voir chapitre 13 p. 120-122).
- **Chondrocalcinose** : surtout après 60 ans : forme **subaiguë** imitant la PR, calcification du ligament triangulaire du carpe, des ménisques et/ou cartilages des genoux, microcristaux si épanchement ponctionnable, réponse spectaculaire aux AINS (type I, voir radios p. 15).
- **Arthrose digitale érosive** : femmes de la cinquantaine, IPD et IPP des mains exclusivement, pas les MCP ni poignets, ni pieds ; pas de syndrome inflammatoire, cas familiaux chez la mère, les grands-mères, etc. (type I, voir radios p. 15).

B. D'oligoarthrite (1 ou 2 articulations)

- Asymétrique et aux membres inférieurs : spondylarthrite : HLA B27+, présence ou antécédent de douleurs fessières à bascule et/ou sacro-iliite (radio) et/ou rachialgies inflammatoires (type I, voir chapitre 31 p. 286-292).
- Femme en périménopause avec sécheresse (œil et bouche) : syndrome de Sjögren (type II, voir chapitre 28 p. 263-266).
- Autre : hommes ou femmes, pas toujours associée à une atteinte distale : rhumatisme psoriasique (type I, voir chapitre 13 p. 120-123).

C. De rhumatisme rhizomélique (= aux racines des membres)

- PPR ou Horton : malade de plus de 60 ans, fort syndrome inflammatoire, peu ou pas de synovite ; céphalées et artérite temporale dans le Horton, réponse spectaculaire aux corticoïdes dans la PPR (type I, voir chapitres 9 et 10 p. 99-110).

D. De monoarthrite chronique d'une grosse articulation

- Éliminer une infection chronique donc : arthroscopie et biopsie avec étude bactériologique (BK !) approfondie (type I).
- Sinon toujours au membre inférieur si SPA ≠ 6/10 au poignet si PR.

E. De rhumatisme fébrile

- Lupus (femme jeune, voir chapitre 2) ou maladie de Still de l'adulte (homme jeune, voir p. 273).
- Début aigu fébrile rare dans PR (moins de 5 %).
- Rhumatisme post-streptococcique (après angine).

F. De rhumatisme œdémateux (rare)

- Homme ou femme de la cinquantaine et au-delà.
- Membres supérieurs : RS3PE : HLA B7, réponse favorable et guérison sans séquelle avec corticothérapie +/– antimalariques (type I).
- Membres inférieurs :
  - unilatéral : soit phlébite : chercher → syndrome des antiphospholipides ; soit compression pelvienne → syndrome paranéoplasique (type I) ;
  - uni ou bilatéral → spondylarthrite à début tardif (type I) ;
  - une extrémité (main ou pied) → algoneurodystrophie : antécédents traumatique local, troubles neurovégétatifs (peau), sans synovite, VS normale, pas d'auto anticorps ; guérison (sans séquelle) longue à obtenir (3-18 mois) (type I).

G. De rhumatisme dit palindromique* (rare)

- Évolution « **en clochers** » car : crises aiguës de quelques jours séparées par rémissions complètes de plusieurs semaines ; 2/3 cas deviennent à la longue PR classique.

H. Cas de la PR de l'homme, dite PR masculine

- À peu près 1/4 cas, début plus âgé, évolution plus sévère (discutable).
- Si début après la soixantaine : atteinte fréquente des épaules (voir PPR, chapitre 10 p. 105-108).

I. Doute sur la nature inflammatoire de l'atteinte articulaire

Voir chapitre 26 p. 228-234.

III. DIAGNOSTIC D'ÉVOLUTIVITÉ ET DE SÉVÉRITÉ

Voir chapitre 2, p. 24-38.

V. COMPLICATIONS VISCÉRALES (TRÈS RARES AU DÉBUT)

Tableau 1. Atteintes extra-articulaires dans les PR séropositives très évoluées

- Nodules rhumatoïdes : sous-cutanés, crête cubitale et dos des doigts.
- Kératoconjonctivite sèche (voir Gougerot-Sjogren secondaire) et aussi sclérite.
- Adénopathies (≠ rares dans SPA).
- Pneumopathie interstitielle
- Dilatation des bronches : association pathologique (?).
- Vascularite rhumatoïde : mini-infarctus digitaux, ulcère, purpura (jambe), neuropathie.
- Syndrome de Felty : splénomégalie, neutropénie, ulcère de jambe ; avec facteur rhumatoïde et antinucléaires.
- Pleurésie, péricardite, atteinte cardiaque rares et/ou tardives.
- Néphropathie : amylose AA.

* Palindromique : « s'en va comme il était venu... ».

V. PATHOGÉNIE

- **En partie génétique** (cas familiaux ; concordance chez les vrais jumeaux).
- **Complexe**, polygénique : une vingtaine de gènes, les plus importants : HLA-DR4 et/ou DR1 trouvés dans 8/10 cas mais aussi chez 4/10 témoins donc **groupage sans valeur diagnostique** (mais PR plus grave si DR4) et cher : B700.
- **Épitope (séquence peptidique) partagé** : tous les sous-groupes DR4 et DR1 associés à la PR – mais pas les autres – ont sur leur chaîne β un pentapeptide en commun : QKRAA (parfois QRRAA).
- **Séquence qui fait partie du site de liaison pour le peptide-antigéne** (peut-être auto-antigéne, mais inconnu) ; HLA DR est exprimé sur les cellules présentant l'antigène aux lymphocytes TCD4.
- Rôle déterminant probable de **l'immunité cellulaire** : infiltrat synovial lymphocytaire abondant (voir figure 2, cahier couleur) jusqu'à former des centres germinatifs ; œdème, néovaisseaux prolifération des cellules synoviales superficielles, nécrose des franges synoviales d'où épaississement inflammatoire de la membrane synoviale appelé **pannus synovial**.
- Production de TNFα, d'IL1 par les cellules immunitaires : d'où activation des synoviocytes macrophagiques et **production de métallo-protéases,** d'où destructions ostéo-cartilagineuses (curieusement, cessation de la synovite après disparition du cartilage).
- **Auto-anticorps** probablement secondaires à la synovite auto-immune : car facteurs rhumatoïdes aussi trouvés dans stimulations immunitaires fortes et/ou prolongées, bactéries : endocardite, parasites : leishmaniose, virus : EBV (transitoirement), cancers et même greffe de rein, toutes pathologies sans atteinte articulaire.
- **Aussi par immunité naturelle seule** : activation macrophagique (**silicose**, d'ailleurs associée plus qu'au hasard à PR : syndrome de Caplan-Colinet).
- **De même, peptides citrullinés produits par modification post-transcriptionnelle** de protéines cellulaires sans doute facilitée par la synovite ; aussi d'autres causes (rares) : cancers épithéliaux, colopathies, cirrhose.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- SANY J., *La polyarthrite rhumatoïde : conception actuelle*, Paris, John Libbey Eurotext, septembre 2003.
- SARRAUX *et al.*, Ability of the American College of Rheumatology 1987, « Criteria to predict Rheumatoid Arthritis in patients with early arthritis », *Arthritis Rheum.*, 2001, 44 (11) : 2 485-91.

Tableau 2. Diagnostic de polyarthralgies/polyarthrite débutant chez l'adulte

Type I : maladies sans facteur rhumatoïde
Type II : maladies pouvant comporter du facteur rhumatoïde

Si présence de :	Évoquer :	Donc rechercher...
Squames du scalp	Rhumatisme psoriasque (type I)	Autres lésions (peau, ongles), arthrite des interphalangiennes distales.
Alopécie	Lupus (type II)	Lésions viscères, autres lésions cutanées, protéinurie, antinucléaires, anti-ADN, C4↓.
Céphalées	Horton (type I)	Artère temporale, VS +++, biopsie.
Érythème facial – en « loup »	Lupus (type II)	Lésions viscères, autres lésions cutanées, protéinurie, antinucléaires, anti-ADN, C4↓.
– en « paire de claques »	Virose (type I)	Contact enfant (exanthème subit), sérologie parovirus B19.
Photo-sensibilité	Lupus (type II)	Lésions viscères, autres lésions cutanées, protéinurie, antinucléaires, anti-ADN, C4↓.
Érythème « lila », paupières	Dermatomyosite (type I)	Déficit musculaire (ceintures), CPK élevées.
Œil sec, kérato-conjonctivite	Sjogren (type II)	Xérostomie, antinucléaires surtout SSA.
Iritis	SPA (type I)	Rachialgies inflammatoires, douleurs fessières à bascule, oligo-arthrite, talalgies, HLA B27.
	Sarcoïdose (type II)	Ganglions (médiastin), poumons, autres localisations.
Sclérite	Vascularite	Atteinte ORL, pulmonaire et/ou protéinurie et/ou HTA récente et/ou mononévrite(s).
Conjonctivite	Arthrite réactive (type I)	Urétrite, diarrhée aiguë, peau (paumes, plantes).
Squames des oreilles	Rhumatisme psoriasique	Autres lésions (peau, ongles), arthrite des interphalangiennes distales.
Cartilages ORL « ramollis »	Polychondrite atrophiante (type I)	Inflammation cartilages (poussées), même costaux, trachéomalacie = DANGER.
Nez de boxeur	WEGENER (type I)	Sinusite (saigne), nodule(s) poumon(s), rein.
Xérostomie	Sjögren (type I) Amylose AL	Œil sec, antinucléaires surtout SSA. Foie, rate, peau, cœur, protéinurie.
Érosions (larges) buccales	Lupus	Lésions viscères, lésions cutanées, protéinurie, antinucléaires, anti-ADN, C4↓.
Aphtes (petits, limités, récidivants)	Behcet (type I)	Aphtes génitaux, vaisseaux, peau, uvéites, système nerveux.
Gonflement(s) parotidien(s)	Sjögren	Œil, bouche secs, antinucléaires surtout SSA.
	Sarcoïdose (type II)	Ganglions (médiastin), poumons, autres localisations.
Acné	Sapho (type I)	Douleurs plastron sternal, rachis, pustulose palmo-plantaire.
Ganglions : petits, cervicaux	Lupus	Lésions viscères, autres lésions cutanées, protéinurie, antinucléaires, anti-ADN, C4↓.
Ganglions : moyens à gros	Sarcoïdose (type II)	Ganglions médiastin aux poumons, autres localisations.
Ganglions : gros asymétriques	Lymphome	Autres localisations (voir *Hématologie*, S. Choquet, même collection, même éditeur).

Type I : maladies sans facteur rhumatoïde

Type II : maladies pouvant comporter du facteur rhumatoïde

Ongles piquetés et/ou feuilletés	Psoriasis (type I)	Autres lésions (peau), arthrite IPD.
Hippocratisme	Syndrome paranéoplasique (type I)	Tabagisme, poumons +++.
Érythème dorsal des doigts sur dos d'IPP, MCP	Lupus (type II)	Lésions viscérales, autres lésions cutanées, protéinurie, antinucléaires, anti-ADN, C4↓.
Discontinu et sertissures	Dermatomyosite (type I)	Déficit musculaire (ceintures), CPK élevés.
Scléro-œdème distal remontant au-delà de MCP	Sclérodermie (type I)	Raynaud avec ulcérations (ou cicatrices) antinucléaires, anti-Scl 70, poumons, reflux, HTA, rein.
Moins étendu : Sclérodactylie	Tout rhumatisme chronique	Non spécifique.
Télangiectasies : en tête d'épingle n > 5	CREST (type I)	Raynaud, reflux, anticentromère, HTAP.
Grandes (polygonales)	Sclérodermie (type I)	Raynaud ulcérant, surtout anti-Scl-70, poumons, reflux, HTA, rein.
IPD « noueuses » (et **pas** de psoriasis)	Arthrose digitale érosive (ADE) (type I)	Femme, ADE chez mère, grand mère, VS normale, MCP poignets, MTP respectées.
Gonflement diffus mains, avants bras	RS3PE (type I) Sclérodermie (type I)	Le seul qui prend le godet. Raynaud (anti-Scl-70) poumons, reflux, HTA, rein.
Raynaud avec séquelles nécrotique	Sclérodermie (type I)	Anti-Scl-70, poumons, reflux, HTA, rein.
Raynaud sans séquelles	Idiopathique Iatrogène collagénose (type II)	et sclérodermie **au début**.
Frottement péricardique	Lupus (type II)	Autres lésions viscères, lésions cutanées, protéinurie, antinucléaires, anti-ADN, C4↓.
	Still de l'adulte (type I)	Urticaire, fièvre, ferritine très élevée.
Frottement, épanchement pleural	Lupus (type II)	Autres lésions viscères, lésions cutanées, protéinurie, antinucléaires, anti-ADN, C4↓.
Souffle cardiaque récent	Endocardite infectieuse (type II)	Splénomégalie, peau, échographie : végétations, hémocultures, peu fébrile.
	Endocardite lupique (type II)	Échographie, bactériologie, antibiotiques jusqu'à preuve **qu'elle n'est pas** infectieuse.
Valvulopathie aortique	Spondylarthrite (type I)	Homme, rachialgies inflammatoires, douleurs fessières à bascule, HLA B27.
Insuffisance cardiaque	Lupus (rare) (type II)	Autres lésions viscères, lésions cutanées, protéinurie, antinucléaires, anti-ADN, C4↓.
	Vascularite (type I)	HTA récente, mononévrite(s), peau.
	Amylose AL (type I)	Foie, rate, cœur, canal carpien, peau.
Splénomégalie	Endocardite bactérienne (type II)	Peau, échographie : végétations, hémocultures, peu fébrile.
	Lymphome (type I)	Ganglions, autres localisations.
	Lupus (type II)	Autres lésions viscères, lésions cutanées, protéinurie, antinucléaires, anti-ADN, C4↓.
	Sarcoïdose (type I)	Ganglions (médiastin), poumons, uvéite, xérostomie, autres localisations.

Type I : maladies sans facteur rhumatoïde
Type II : maladies pouvant comporter du facteur rhumatoïde

Hépatomégalie	Hépatites auto-immunes (type II)	Syndrome sec, anti-muscle lisse ou anti-mitochondrie, antinucléaires, transaminases.
	Sarcoïdose (type I)	Ganglions, autres localisations.
	Amylose AL	Rate, cœur, canal carpien, peau, protéinurie.
Érythème, grands plis, petits replis ; érythème *migrans*	Psoriasis (type I)	Autres lésions (peau), arthrite IPD. Lyme.
Diarrhée chronique	Maladie de Whipple (type I)	Malabsorption, dénutrition, biopsie, jéjunum.
	Maladie cœliaque : en fait douleur des os (type I)	Anticorps anti-endomysium, anti-gliadine.
Diarrhée aiguë (≤ 21 j avant)	Arthrite réactive (type I)	Bactériologie de selles, HLA B27.
Diarrhée récidivante	Crohn/RCH (type I)	Selles (sanglantes), colites, lésion périnéale (côlonoscopie).
Aphtes génitaux	Behcet (type I)	Aphtes buccaux, vaisseaux, uvéites, névraxe.
Urétrite, balanite, cervicite	Arthrite réactive (type I) Gonocoque	Urétrite, diarrhée aiguë, peau (paumes, plantes) Arthrites, tendinites, papulo-pustules.
Érythème du gland	Psoriasis	Autres lésions (peau, ongles), arthrite IPD.
Livedo (persistant couché)	Vascularite	HTA récente, mononévrite(s) purpura.
Purpura palpable déclive	Lupus (type II)	Lésions viscères, autres lésions cutanées, protéinurie, antinucléaires, anti-ADN, C4↓.
	Vascularite	HTA récente, mononévrite(s), livedo.
	Cryoglobulinémie (type II)	En crise, avec asthénie, mononévrite(s), Raynaud, rein.
Purpura non palpable	Lupus(type II)	Autres lésions, antinucléaires, thrombopénie.
Érythème noueux	Crohn, RCH (type I)	Selles (sanglantes), colites, côlonoscopie, lésions périnéales.
	Sarcoïdose (type I)	Ganglions (médiastin), poumons, autres localisations.
	Behcet (type I)	Aphtes buccaux, vaisseaux : uvéites, névraxe.
Plante des pieds (squames)	Rhumatisme psoriasique (type I)	Autres lésions (peau), arthrite IPD.
Plante des pieds (pustules)	Arthrite réactive	Urétrite, diarrhée aiguë, peau (paumes, plantes).
Orteil (un) en saucisse	Rhumatisme psoriasique (type I)	Autres lésions (peau, ongles), arthrite IPD.
Forte baisse de l'état général	Horton (type I)	Artère temporale, céphalées, biopsie.
Forte fièvre < 6 semaines (début : aiguë, fébrile)	Lupus (type II)	Lésions viscères autres lésions cutanées, protéinurie, antinucléaires, anti-ADN, C4↓.
	Still (type I)	Urticaire, ferritine très élevée.
	Méningocoque, gonocoque (type I)	Arthrites, tendinites, très douloureuses.
	Polyarthrite rhumatoïde au début (très rare)	
Fièvre au long cours ≥ 6 semaines (cancer exclu)	Horton (type I)	Artère temporale, céphalées, biopsie.
	Lymphome (type I)	Ganglions, rate, autres localisations.
	Endocardite (type II)	Splénomégalie peau, échographie végétations, hémocultures.

ÉVOLUTION DESTRUCTRICE DE LA PR



Figure 16. Madame E.L. : 1980 : mains de face : minime encoche de la 3e IPP gauche.



Figure 17. Madame E.L. en 1980 : pieds de face : subluxation des 2e et 3e MTP droite et gauche, érosions de la tête du 3e et 5e métacarpiens droits et gauches.

ÉVOLUTION DESTRUCTRICE DE LA PR

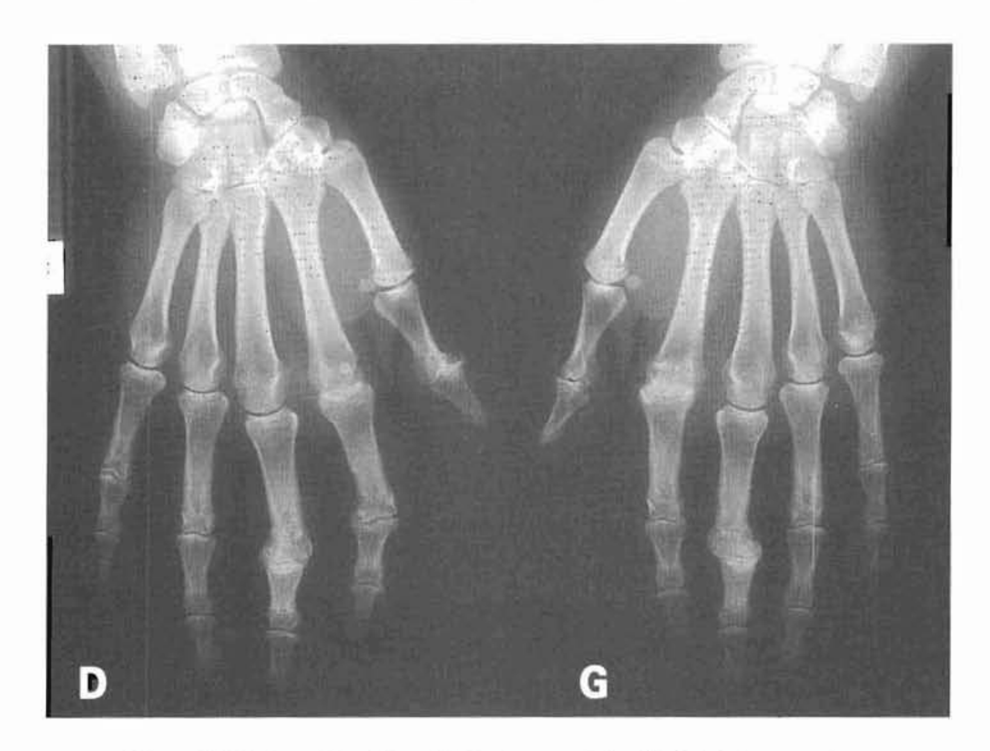


Figure 18. Madame E.L. : PR en 2003 : pincement des 2e MCP droite et gauche, pincement de l'IP du pouce et des 2e et 3e IPP droites, de l'IP du pouce et de la 3e IPP gauches, IPD respectées.



Figure 19. Madame E.L. : PR en 2003 : avant-pieds triangulaires, subluxation des MTP droites et gauches, destruction de la tête des 2e métatarsiens, géodes et érosions des têtes des 3e et 5e métatarsiens droite et gauche.

CHAPITRE 2 ➤ POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : ARGUMENTER L'ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE ET PLANIFIER LE SUIVI DU PATIENT

Question 121b
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

B. Sauvezie, Clermont ;
lecteur référent : A. Cantagrel, Toulouse

OBJECTIFS

- Calmer les douleurs.
- Prévenir le handicap.
- Pallier le handicap.

ARGUMENTATION

- **Polyarthrite persistante :**
  - douleur continue : tout le jour, toute la nuit, surtout la nuit car inflammatoire, toute la semaine, tout le mois, toute l'année, toute la vie : donc la soulager ;
  - gêne dans les activités : liée aux douleurs, puis aux déformation/destruction/enraidissement ;
  - **donc : évolution persistante** = traitement de fond classique énergique.
- **Polyarthrite destructrice :**
  - installation progressive d'un handicap irréversible, définitif : par destruction ostéocartilagineuse articulaire, ainsi que de la capsule, des ligaments et des tendons de voisinage ;
  - traitement à ce stade purement palliatif ;
  - **donc impérativement : prévention des destructions**. Donc si le risque est fort, traitement anti-TNF ou anti-IL1 RA.

I. ARGUMENTAIRE GÉNÉRAL

A. Calmer les douleurs (voir figure 1, p. 26)

- Traitement dit symptomatique **de la crise** = repos, antalgique* (en commençant par paracétamol) et anti-inflammatoires ; arrêter en rémission complète, s'il y en a (RMO 1,1).
- Mais aussi traitement pour que la crise ne se reproduise pas ou pas souvent ou seulement sur un mode atténué = **traitement de fond**.

B. Prévenir le handicap

Celui-ci persiste et s'aggrave même après contrôle de l'inflammation :

- Dû à destructions articulaires irréversibles qui évoluent pour leur propre compte.
- **Donc seul moyen** : traitement préventif des destructions articulaires disponible depuis 1999.
- **D'où révolution dans tout le domaine de la PR.**
- Obligation de revoir la stratégie de traitement de la PR ; en effet :
  - traitement **préventif** des destructions (non pas curatif ou très peu) ;
  - doit donc être donné aussi tôt que possible ;
  - donc ne pas attendre le stade des déformations typiques classiques car elles proviennent de destructions articulaires déjà constituées ;
  - obligation de revoir la stratégie diagnostique : diagnostic au début (≤ 6 mois) souhaitable ; sinon avant 9 mois.
- Mais traitement préventif dangereux :
  - augmente le risque d'infections y compris opportunistes ;
  - et coûteux : plus de 100 fois les traitements classiques.
- Donc évaluation obligatoire préalable du potentiel destructif ; à ne donner que si évolution érosive probable : 1/5 cas, les seuls à justifier de ces nouveaux traitements.
- Donc discussion thérapeutique et surveillance des effets des traitements plus argumentée qu'il y a 4 ans : position « classique » obsolète.
- Par contre autres traitements (symptomatique, palliatif) peu modifiés.

C. Pallier le handicap

Voir chapitre 3, p. 39-44.

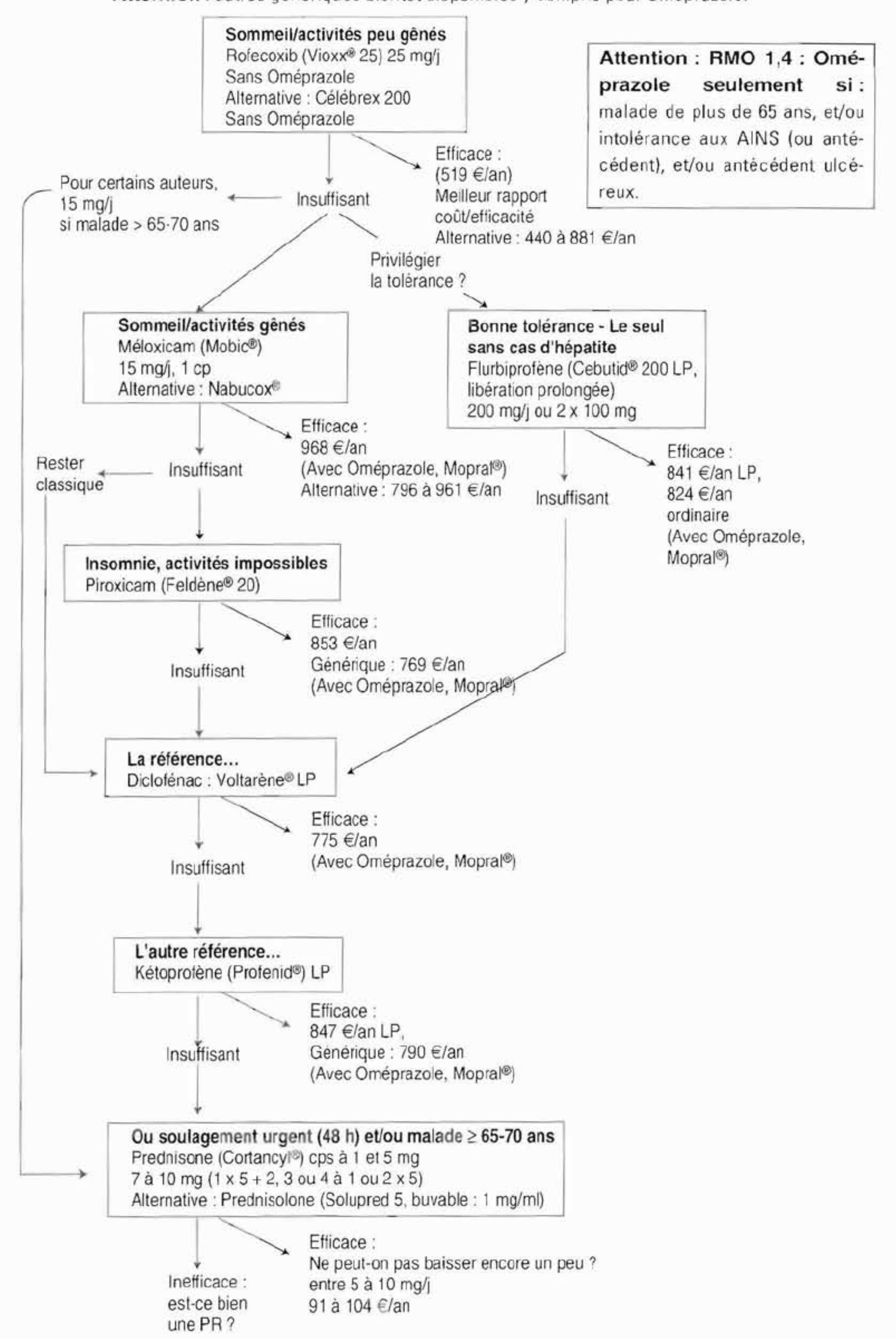
D. La PR est sur la liste des ALD

---

* voir aussi module 6, questions 65 et 66.

CALMER LA DOULEUR : UN SCHÉMA PARMI D'AUTRES

Attention : ne jamais associer deux AINS (Référence Médicale Opposable, RMO 1,8). Par contre, réponse individuelle imprévisible à un AINS donné, donc si insuffisante, essayer les autres à tour de rôle, jusqu'à trouver celui que le malade préfère. **Attention** : autres génériques bientôt disponibles y compris pour Oméprazole.



II. ARGUMENTATION DES TRAITEMENTS DE FOND EN PREMIÈRE INTENTION

- En situation idéale : le malade est vu avant le développement des premières lésions osseuses.
- Potentiel destructif évalué avant les premières érosions (ou à défaut le plus tôt possible).

A. Évaluation qualitative : facile mais insuffisante

1. UNE MÉTHODE PARMI D'AUTRES

Items par ordre d'importance décroissante :

- Risque de PR sévère si :
  - déjà lésions radiologiques (géodes, main et/ou pieds) à première visite et/ou **avant 9 mois d'évolution** ;
  - séropositivité dès la première visite : facteur rhumatoïde et/ou anticorps anticitrulline ; encore plus mauvais signe si les deux sont positifs ;
  - évolution continue d'au moins 6 mois déjà dans le passé ;
  - synovites d'au moins 3 articulations ;
  - VS et CRP élevées : en gros ≥ 25 (chacune) ;
  - présence d'HLA DR4.

2. DÉFINITION DE POLYARTHRITE SÉVÈRE SELON LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE (SFR)

Simple, mais ne peut être appliquée qu'après au moins 6 mois de traitement de fond classique.

- Polyarthrite sévère si :
  - présence de lésions articulaires (érosions précoces) ;
  - élévation de VS et/ou CRP et/ou de facteurs rhumatoïdes et/ou présence d'anticorps antipeptide citrulliné et/ou d'HLA DR4 ;
  - échec des traitements de fond classiques.

3. ÉVALUATION DE LA CHANCE QU'IL S'AGISSE D'UNE PR BÉNIGNE (UNE PARMI D'AUTRES, CRITÈRES PAR ORDRE D'IMPORTANCE DÉCROISSANTE)

- Polyarthrite bénignes :
  - ne remplit pas les critères de PR à 6 mois (**attention** : est-ce bien une PR ?) : on parle de « polyarthrite inclassée », en général moins sévère ;
  - séronégativité ;
  - a évolué avec rémission(s) de plusieurs semaines avant tout traitement de fond ;
  - peu de synovite (< 3), peu d'inflammation (biologie).

B. Évaluation quantitative du risque évolutif (réf. Visser) : plus difficile, plus précise

Toujours clichés des mains, carpes, poignets, avant-pieds (face, profil, 3/4 systématiques) ; serviront de base de comparaison pour l'évolution, permettent de vérifier l'absence de lésions à la première consultation.

1. MÉTHODE

- Évalue indépendamment le potentiel destructif et le potentiel de permanence des signes.
- Si permanence des signes, nécessité de traitement symptomatique fort et continu donc intérêt d'ajouter un traitement de fond même sur le seul argument de réduire les crises, *a fortiori* si menace destructive.

2. ÉVOLUTION DESTRUCTIVE

- **Indépendante** du potentiel d'évolution persistante (donc la durée préalable des symptômes ne compte pas).
- Fort impact de **sérologie** : facteur rhumatoïde et/ou antipeptide citrulliné ou les deux : si les deux (sans signe clinique) → 66 %.
- En cas de séropositivité, intérêt des douleurs à la pression transversale de l'avant-pied : 80 % de risque même sans autre atteinte : indication des traitements de fond **classiques** les plus forts.
- Si en plus : 3 articulations (ou davantage) enflammées et raideur de plus d'une heure : risque 95 % → possibilité de traitement **nouveau** (Étanercept : Enbrel®) en prévention d'emblée.

3. PROBABILITÉ DE PERMANENCE (ÉVOLUTION CONTINUE)

- Risques d'autant plus grand que les symptômes ont déjà plus duré : symptômes pendant 6 mois (ou plus) **d'un bloc**.
- Mais aussi séropositivité : facteur rhumatoïde et/ou anticorps anti-citrulline.

III. ARGUMENTATION DES TRAITEMENTS DE FOND EN DEUXIÈME INTENTION

Après au moins 6 mois d'un traitement de fond :

- Évaluation de son résultat.
- Décision ou non de le poursuivre.
- Escalade thérapeutique s'il est jugé insuffisant.



A. Évaluation qualitative

1. TRÈS BONS

- Rémission vraie :
  - aucun symptôme ni local (douleur, synovite), ni général (pas de fatigue), raideur < 15 minutes, VS < 20 chez l'homme, 30 chez la femme ;
  - excellent résultat, malheureusement rare : 1/20 cas.

2. ÉCHEC

Polyarthrite qui reste active malgré le traitement de fond.

- Définition de la Société française de Rhumatologie :
  - au moins 5 articulations gonflées ;
  - VS > 28 à la première heure ou CRP > 20 mg/L ;
  - ou dans le cas de polyarthrite cortisonée, impossibilité de diminuer la dose quotidienne en dessous de 16 mg/j de prednisolone.

B. Évaluation semi-quantitative

1. RÉPONSE ACR 20

C'est la plus petite réponse thérapeutique qui soit perceptible cliniquement (équivaut à : « Comment ça va ? » « Ça va un peu mieux on dirait... »).

- 20 % au moins d'amélioration (par rapport à avant traitement donc évaluation préalable du malade pour comparaison de :
  - raideur ;
  - nombre d'articulations douloureuses ;
  - nombre d'articulations gonflées ;
  - appréciation globale du médecin (EVA*) ;
  - appréciation globale du patient : échelle visuelle analogique (EVA*).
- Réponse minimale : **surtout intéressante pour essais thérapeutiques** ; mais résultat encore peu satisfaisant pour le patient : par exemple amélioration d'une raideur de 1h15 à 1 h, d'un nombre d'articulations douloureuses de 5 à 4, d'un nombre d'articulations gonflées de 3 à 2, d'une EVA de 63 à 50...

2. RÉPONSES ACR 50, ACR 70

Même principe, mais 50 %, 70 % : plus signifiants.

C. DAS 28

(28 car 10 MCP, 10 IPP, 2 poignets, 2 coudes, 2 épaules et 2 genoux.)

---

* Évaluant l'activité de la PR : trait de 100 mm avec extrémité gauche = 0 = rémission totale ; extrémité droite 100 mm = poussée la plus forte qu'on puisse imaginer ; on mesure (en mm) la distance entre 0 et le point choisi par le médecin – et indépendament, sur une autre EVA, par le malade = plus cette distance est grande, plus importante a été jugée l'activité.

« Thermomètre » précis mais formule compliquée (racine carrée, logarithme népérien...) inutilisable sans outil informatisé ou sans nomogramme (figure 2).

- Basé sur 4 paramètres : nombre d'articulations douloureuses et VS, les 2 paramètres principaux ; nombre d'articulations gonflées et évaluation globale du malade (EVA), en gros deux fois moindre.
- DAS à faire avant traitement et à répéter aux visites de suivi.
- Critères de réponse selon EULAR :
  - réponse « modérée à bonne » si baisse ≥ 1,2 point quel que soit le niveau atteint en fin de traitement ;
  - **échec** si baisse ≤ 0,6 point quel que soit le niveau atteint en fin de traitement ;
  - réponse intermédiaire si entre 0,6 et 1,2 et si niveau final ≤ 5,1.
- **DAS final ≥ 3,2 : seuil requis pour utiliser les nouveaux traitements (anti-TNF, anti-IL1 RA).**

Tableau 1. Seuil DAS 28 ≥ 3,2

Calcul rapide du seuil : le malade atteint (ou dépasse) le seuil si ses 4 valeurs sont au moins égales à celles d'une colonne.

Articulations douloureuses	3	3	3	3	2	2	2	1	1	0	1	1	0
Articulations gonflées	3	2	1	0	2	1	0	1	0	0	1	0	0
VS	10	11	15	20	15	17	25	24	36	90	18	25	55
EVA	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	30	30	30

Ce tableau a été fait sur une hypothèse :

• Il n'y a pas plus d'articulations gonflées que d'articulations douloureuses et l'EVA est soit au moins égale à 10, soit au moins égale à 30.

D. Index simplifié SDAI (*Simplified Disease Activity Index*), 28 articulations

Nombre d'articulations douloureuses + Nombre d'articulation gonflées

$$+ \frac{\text{EVA médecin (mm)} + \text{EVA malade (mm)} + \text{CRP mg/mL}}{10} = \text{SDAI}$$

PR non contrôlée par traitement si SDAI ≥ 20 ; poussée sévère si SDAI ≥ 40.

IV. TRAITEMENT DE FOND : LES ARMES : EFFICACITÉ/TOLÉRANCE

DU MIEUX SUPPORTÉ AU PLUS DIFFICILE

A. Hydroxychloroquine (Plaquenil®) : tolérance excellente/efficacité modérée

- Expérience dans son emploi : 40 à 50 ans, dans le paludisme puis dans les maladies auto-immunes.
- Contraintes : surveillance de la rétine au début, à 6 mois puis tous les ans, sans oubli, tout au long du traitement.
- Début d'efficacité à 3 mois ; possible rechute à son arrêt même après une rémission complète de plusieurs mois ou années.

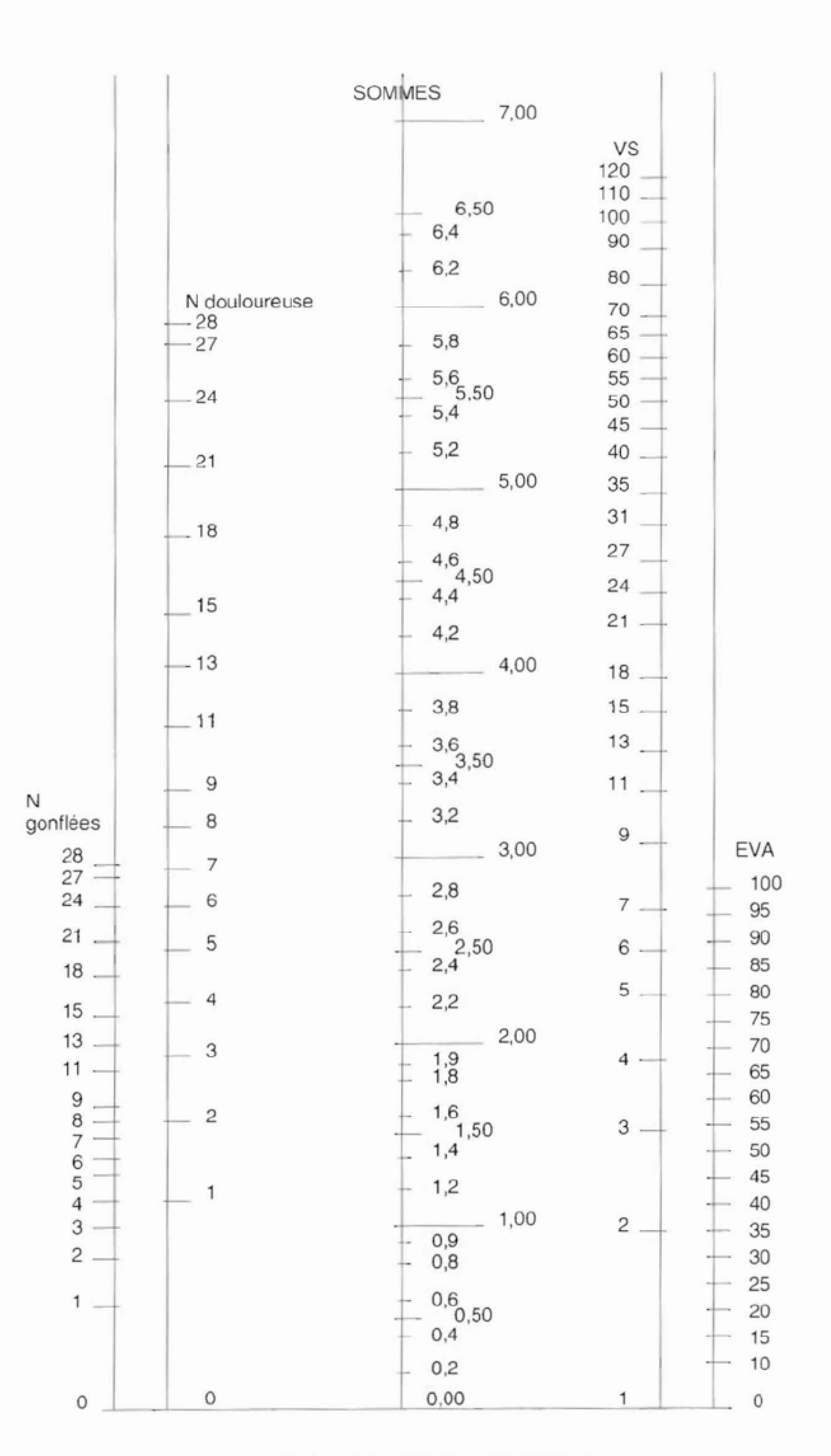


Figure 2. Nomogramme pour le DAS 28

- Tirer un trait unissant « Nombre d'articulations douloureuses » à chiffre de la « VS » ; repérer son intersection avec la colonne « Sommes » et noter le chiffre.
- Tirer un autre trait unissant « Nombre d'articulations gonflées » à EVA ; repérer son intersection avec la colonne « Sommes » et noter le chiffre.
- Additionner les deux chiffres trouvés sur la colonne « Sommes » pour obtenir la valeur du DAS 28.

ARGUMENTAIRE DES TRAITEMENTS DE FOND

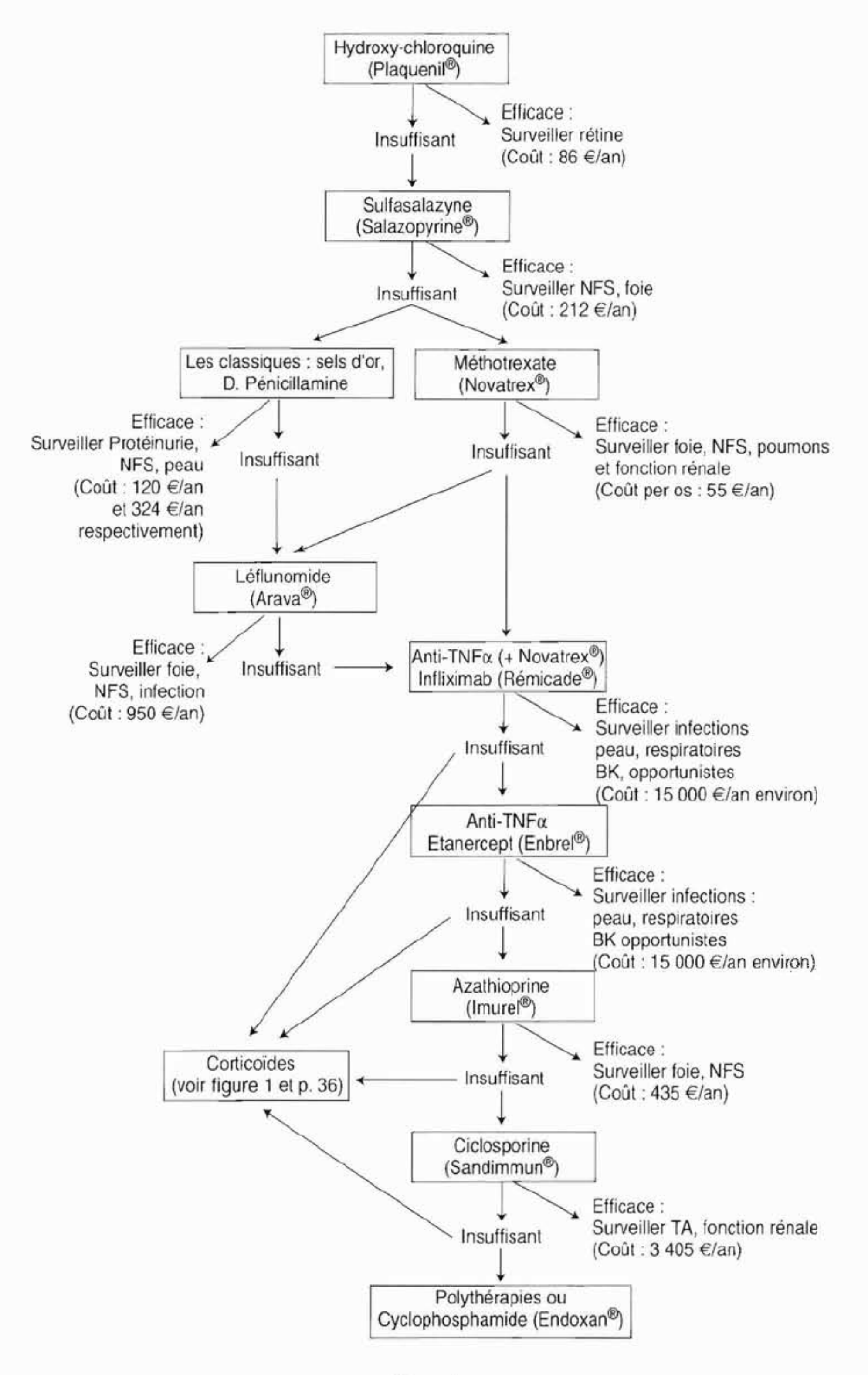


Figure 3

Un protocole parmi d'autres ; coûts donnés pour comparer les médicaments entre eux, coûts de la surveillance en sus.

B. Sulfasalazine (Salazopyrine®) : bonne tolérance/efficacité moyenne

- Large expérience des 25 dernières années : gastro-entérologie ou polyarthrite rhumatoïde surtout dans les pays du nord de l'Europe.
- Effets secondaires : troubles digestifs, augmentation des enzymes hépatiques, leucopénie.
- Effets à partir de 6 semaines, dose optimale : 4 par jour.

C. Sels d'or (Allochrysine® : IM, p. os : Auranofin®) : classiques

- Traitement classique = injectable : efficace, parfois très efficace, mais arrêt pour intolérance fréquent : 70 % des cas : protéinurie et menace de glomérulonéphrite, toxicité hématopoïétique, réaction cutanée.
- Dans les meilleurs cas (5 % ?) : induisent une rémission complète de très longue durée sans traitement.

D. Pénicillamine (Trolovol®) : classique

- Alternative classique des sels d'or, peu employé depuis une dizaine d'années : efficacité un peu moindre que les sels d'or, tolérance un peu meilleure mais risque de glomérulonéphrite = dépister la protéinurie.

E. Méthotrexate (Novatrex®) : la référence (voir aussi chapitre 17)

- Efficacité comparable aux sels d'or.
- Tolérance à court et moyen terme supérieure : moins d'arrêt de traitement pour intolérance : surveillance néanmoins du foie (cytolyse, cirrhose possible à très long terme), hématologique : leucopénie ; pneumopathie allergique aiguë : mortelle si on ne la détecte pas à temps pour arrêter le traitement et ajouter des corticoïdes.
- Par ailleurs, inducteur d'oligospermie, d'avortement, tératogène, cancérigène possible à très long terme (lymphome), début d'efficacité entre 3 semaines et 3 mois.

F. Nouveaux traitements = biothérapies : surtout anti-TNFα

(voir aussi chapitre 17, p. 163-164)

Les plus vite (dès le 15e jour) et les plus souvent efficaces : efficacité excellente (rémission) : 1/3 cas, bonne : 1/3 cas, insuffisante : 1/3 cas.

- Risques : infections opportunistes, risque cardiaque possible, risque de cancer, en cours d'évaluation.
- Surtout : pas de recul supérieur à 6 ans, donc tolérance à long terme inconnue.

1. INFLIXIMAB (RÉMICADE®) + MÉTHOTREXATE TOUJOURS

- Pour PR non-contrôlées par Métho (> 15 mg/semaine).
- Ralentissement de la dégradation articulaire.
- Score radiologique amélioré même chez non répondeurs.
- Mais risque infectieux : tuberculose :
  - > 150 cas rapportés ;
    - États-Unis : 25/100 000 PR (6/100 000 attendus), décès 1/6 cas,
    - délai de survenue : 3 mois,
    - **atypique : 56 % extra-pulmonaire** ;
  - donc **faire systématiquement** :
    - enquête sur contage et ATCD tuberculeux,
    - radio pulmonaire et IDR,
    - tubage si IDR phlycténulaire ;
  - **traitement préventif** si :
    - ATCD tuberculose traitée avant 1970,
    - ou IDR > 10 mm et BCG ancien : > 10 ans,
    - ou séquelles nettes sans certitude de traitement stérilisant ;
  - médicaments :
    - Rifadine - Pirilène pendant 2 mois,
    - ou Rifinah pendant 3 mois,
    - ou Rimifon pendant 9 mois,
    - à débuter 3 semaines avant le Rémicade,
    - mêmes précautions pour le D2 E7 (Humira®).

2. ETANERCEPT (ENBREL®)

Sur PR ancienne et rebelle (meilleur sur les autres) :

- réponse ACR 20 : 2/3 cas, ACR 50 : 1/3 cas, ACR 70 : 1/7 cas ;
- maintien de la réponse à 3 ans si maintien du traitement ;
- permet de diminuer les corticoïdes dans 9/10 cas ;
- risque infectieux :comme Infliximab®, peut-être un peu moindre.

3. D2 E7 (HUMIRA®), LE PLUS RÉCENT

- Monoclonal anti-TNFα totalement humain.
- Associé à méthotrexate : résultats à 1 an.
  - ACR 20 : 6/10 ; ACR : 50 : 4/10 ; ACR 70 : 2/10.
- Probablement les mêmes inconvénients, mais manque de recul.

4. ANTI-TNFα EN DEHORS DE LA PR :

- spondylarthropathies :
  - spondylarthrite ankylosante (Rémicade®),
  - rhumatisme psoriasique (Enbrel®),

  effet spectaculaire sur le rhumatisme et le psoriasis ;
- maladie de Crohn (Rémicade®) ;
- essais en cours :
  - vascularite (ANCA),
  - myosite,
  - uvéite (Behcet), maladie de Still...

4. IL1 RA (KINERET®)

- Inhibiteur compétitif de l'IL_1.
- Sous-cutanée : 1/j, astreignant.
- À 6 mois ; réponse ACR 20 1/4 cas, ACR 50 1/5 cas.
- Diminution des érosions.
- Réaction irritative au point d'injection ; rares infections graves ; très rares neutropénies.

G. Autre nouveau traitement

LÉFLUNOMIDE (ARAVA®)

- Inhibe la synthèse des purines et bloque la dihydro-orotate déhydrogénase.
- Bloque la réplication des lymphocytes T activés.
- 1/2 vie longue : 15 à 18 j et accumulation dans le foie.
- doses : 100 mg/j pendant 3 j puis 20 mg/j (voie orale seulement).
- PR au début : Léflunomide : 2 fois plus D'ACR 50 à 2 ans que Salazopyrine® (52 % et 25 %).
- Arava® seul dans PR anciennes en réponse partielle au Méthotrexate :
  - à 1 an : ACR 20 : 1/2 cas, ACR 50 : 1/3 cas, ACR 70 : 1/5 cas ;
  - maintien à 2 ans.
- Arava® comparé à méthotrexate : égalité à 2 ans, ACR 20 : 2/3, ACR 50 : 1/3.
- Restrictions :
  - prescription réservée aux rhumatologues et internistes.
- Contre-indications :
  - **grossesse** (donc test de grossesse négatif et contraception bien en place avant traitement = **indispensables)** ;
  - **insuffisance hépatique** ;
  - atteinte médullaire ;
  - hypersensibilité au produit ;
  - insuffisance rénale.
- Surveillance :
  - NFS plaquettes/15 j pendant 6 mois puis tous les 2 mois ;
  - transaminases 1 fois/mois :
    - ALAT 2 à 3 fois la normale (2 à 3 N) : baisser la dose à 10 mg/j,
    - surveillance hebdomadaire,
    - ALAT > 3N - arrêt du traitement ;
  - *Washout* si intolérance :
    - Questran® 8 g, 3 fois/j pendant 11 jours.
- **Intolérances** : abandons 2/100 traités :
  - nausée (1), alopécie (1), éruption (1), HTA (1), élévation des transaminases (1), soit 5 sur 250 traités.

H. Quelle place pour la corticothérapie ?

- À la fois anti-inflammatoire immédiat et traitement de fond (discutable).
- **Prévient les destructions ostéo-articulaires.**
- Mais intolérance grave à long terme : ostéoporose, amyotrophie, diabète induit, atrophie cutanée, surinfection, cataracte, troubles digestifs dont ulcères, troubles psychiques possibles, etc. (voir chapitre 17).
- Cependant : si traitement à long terme à dose quotidienne inférieure à 10 mg = tolérance acceptable.
- Utilisable après 65 ans (fréquentes polypathologies) à la place d'AINS ou comme traitement de fond.
- Utilisable avant 65 ans si soulagement dès 3e jour exigé par condition socioprofessionnelle.
- **Mais escalade des doses très prudente** : commencer à 7 mg/jour puis augmenter de 1 mg tous les 8 jours jusqu'à obtenir une amélioration qui rend la vie tolérable, sans chercher la guérison totale ; ne pas dépasser (si possible) 9 mg/jour.
- **Prévention** : ostéoporose : calcium + vitamine D et/ou bisphosphonates ; régime peu salé et restriction calorique si corticothérapie supérieure à 12 mg/jour. Potassium : surveiller et en ajouter si la kaliémie a tendance à baisser.
- Surveillance : traitement énergique des infections sous corticothérapie (quelles qu'elles soient).
- Après l'arrêt risque d'insuffisance surrénalienne fonctionnelle, donc substitution par hydrocortisone 3 fois 10 mg/jour, puis test au Synacthène® ; si normal, arrêt de l'hydrocortisone ; remettre un document au malade attestant qu'il a eu une corticothérapie au long cours et qu'il est donc, même après récupération surrénalienne apparemment complète, susceptible de faire une insuffisance surrénalienne aiguë en cas de stress extrême : accident, autres traumatismes, anesthésie-réanimation, infection grave ; document à garder toujours sur lui car il peut être inconscient et isolé de sa famille dans de tels contextes.

I. Association de médicaments : de la plus simple à la plus compliquée

- Ajouter le méthotrexate en continuant le Plaquenil® : surtout diminution des effets secondaires du méthotrexate (meilleure tolérance hépatique) : peu d'augmentation des effets thérapeutiques, sauf possibilité de maintenir plus longtemps des doses plus fortes de méthotrexate ; Plaquenil® par ailleurs protecteur vasculaire.
- Méthotrexate-Salazopirine® : peu convaincant.
- Méthotrexate-Ciclosporine : peu convaincant : simple augmentation des taux circulants de méthotrexate par les ciclosporines ; cumul des effets secondaires.

- Méthotrexate et anti-TNFα : prévention de l'immunisation anti-infliximab (Remicade®) ; augmente leur effet thérapeutique (de même que pour les autres anti-TNFα).

J. Immunodépresseur : échec des précédents (voir aussi chapitre 17)

- Azathioprine (Imurel®) : 2 à 3 comprimés (100 à 150 mg) par jour : surveiller le foie et la numération formule sanguine.
- Ciclosporine (Sandimmun®) : 3 à 5 mg/kg/j ; risque d'hypertension, d'insuffisance rénale, efficacité moyenne.
- Cyclophosphamide (Endoxan®) : en continu (à éviter), en assaults tous les mois : 750 mg/m^2 IV peu maniables.

V. PRISE EN CHARGE D'UN MALADE ATTEINT DE MALADIE CHRONIQUE

FORMER LE MALADE

- Car le pronostic à long terme est statistiquement meilleur :
  - si son rôle est actif ;
  - notamment s'il participe activement au projet thérapeutique.

A. Rôle actif du malade : il diminue toujours son anxiété et sa dépression, car moins desemparé (*helplesness*) devant sa maladie s'il se prend en main (*coping*).

1. Donc expliquer au malade les raisons des mesures thérapeutiques :
- Ce qu'il peut en attendre comme bénéfices.
- Ce qu'il peut risquer comme effets secondaires.
2. Donc former le malade à évaluer, à son niveau mais correctement, ses progrès.
- Y compris à utiliser des techniques d'auto-évaluation validées.
- toujours authentifier ces progrès avec lui aux visites de suivi.
3. Donc former aussi le malade à discerner entre les effets secondaires, y compris entre ceux qui sont évidents mais bénins et ceux qui sont pauci ou asympto-matiques mais graves si négligés.
- Montrer le danger des lacunes dans la mise en œuvre du programme d'examens de dépistage systématique : sauter un examen annuel laisse deux ans sans surveillance...
- Prévoir (et le lui dire sommairement) les mesures d'urgence envisagées en cas de poussée, de complication, d'intolérance au traitement.

B. Rôle de plus en plus important des associations de malades :

1. Rencontre et/ou échanges avec des personnes qui ont les mêmes problèmes que lui.
- Moins de sentiment d'isolement, surtout si maladie peu fréquente.
- Échange de questions et de conseils sur les interférences maladie-vie quotidienne (retentissement existentiel).
2. Soutien psychologique mutuel : la maladie est comprise « du côté du malade » et non plus « du côté du soignant ».

C. Plus généralement, corriger la vision de la maladie qu'ont le public et les institutions (*lobbying*)... et si nécessaire la famille du malade.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- SANY J., « Les bouleversements actuels du traitement de la polyarthrite rhumatoïde », *Rev. Prat.*, 2004, 18 (639) : 99-103.
- SANY J., *La polyarthrite rhumatoïde : conception actuelle*, Paris, John Libbey Eurotext, septembre 2003.
- VISSER H.*et al.*, « How to diagnose persistent (erosive), Rheumatoid Arthritis », *Arthritis Rheum.*, 2002, 46 (2) : 357-65.
- COMBE B. *et al.*, « Predictive Factors of 5 years Health Assessment Questionnaire Disability in Early Rheumatoid Arthritis », *J. Rheumatol.*, 2003, 30 (11) : 2344-9.

CHAPITRE 3 ➤ POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE AU LONG COURS D'UN RHUMATISME PARVENU AU STADE DÉFORMANT ET INVALIDANT

Question 121c
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

B. Sauvezie, Clermont ;
lecteur référent : F. Blotman, Montpellier

- EXEMPLE : **polyarthrite rhumatoïde : prototype des rhumatismes déformants et invalidants** ; peu de choses à ajouter pour les autres sauf sur le squelette axial de la pelvispondylite (voir p. 291).

I. DÉFORMATIONS

Bases du diagnostic de la PR encore au XXe siècle (donc à savoir pour les jurys restés « classiques ») **mais trop tardives : diagnostiquer et agir avant.**

A. Mains et poignets de face (déviations frontales)

- Styloïde cubitale en touche de piano (sub-luxation dorsale réductible avec résistance passagère).
- Signe du **coup de vent cubital** (inclinaison vers le cubitus des doigts 2 à 5, réductible au début puis fixée).
- Pouce en Z...

B. Mains, doigts, poignets de profil (déviation sagittale)

- Luxation antérieure du carpe au poignet.
- **Col de cygne** (voir figure 1, cahier couleurs), **boutonnière**, **maillet** ou marteau (surtout rhumatisme psoriasique) et pouce en Z.
- Synovite des gaines (téno-synovite) des tendons palmaires (surtout doigts 4 et 5) ; compression du nerf médian (canal carpien) possible.



Figure 1.
Doigt en boutonnière (index) : flexion d'IPP, hypertension d'IPD. Doigt en maillet (majeur) : flexion d'IPD, ankylose d'IPP. Pouce en Z : flexion de la MCP, hypertension de l'IP.

C. Pieds (voir figure 3, cahier couleur)

- Déviation externe du gros orteil, interne des autres orteils : hallux valgus + quintus (5e orteil) varus donnant **avant-pieds triangulaire**.
- Subluxation dorsale des orteils, saillie plantaire des têtes métatarsiennes : avant-pieds ronds déformation des orteils en marteau.
- Tarsite et déformation sous-astragalienne en valgus : **pieds plats valgus**.
- Autres lésions destructrices de la thalienne et de la sous-thalienne.
- Atteinte de la tibio-tarsienne : rare, plutôt tendinites de voisinage.

D. Genoux

- Genu valgum bilatéral, gonflement par synovite et, en arrière, kyste poplité = kyste de Baker.
- Amyotrophie : contraste entre cuisse et mollet atrophiés/genou gonflé.

E. Coxite

- De moins en moins fréquente, heureusement car invalidante ; moins de 10 % des cas ; dès les premiers signes : repos, mise en décharge, infiltration radio-guidée ; dès que possible : synoviorthèse.
- Sinon risque de pincement coxo-fémoral puis disparition complète du cartilage, donc arthropathie mécanique (os contre os) évoluant pour son propre compte = usure progressive et protrusion acétabulaire ; complique la pose de prothèse si perte de substance étendue.

F. Rachis cervical

Surtout **atloïdo-axoïdienne** : synovite chronique puis rupture des ligaments : douleurs en flexion-extension et limitation des mouvements de la tête, gêne dans la vie courante par instabilité atloïdo-axoïdiennne avec luxation antérieure de l'atlas en flexion de tête ; possible compression de moelle cervicale par l'odontoïde en flexion brusque et/ou forcée de la tête = risque de paraplégie, par accidents (vie courante) ou mobilisation du malade non conscient : réanimation, anesthésie etc. ; rechercher la luxation par clichés dynamiques = face, profils en : extension, position indifférente, flexion ; fixation chirurgiclae si luxation de plus de 8 mm et si signes neurologiques ; sinon minerve en période de douleur ou de risque.

II. HANDICAP PAR PERTE DE MOBILITÉ ARTICULAIRE ACTIVE ET PASSIVE

A. Évaluation analytique

Surtout affaire de spécialistes : médecine physique, rééducation : mesure au goniomètre des amplitudes articulaires articulation par articulation et au testing de la force musculaire muscle(s) par muscle(s) (voir module 4, question 49).

B. Évaluation simplifiée

Est considérée comme handicapante :

- Temporo-mandibulaire : ouverture de la bouche ne permettant plus l'admission de deux doigts entre les arcades dentaires.
- Limitation des épaules : peu gênante : généralement compensée par la mobilité de l'omoplate mais surmenage si nécessité de béquillage.
- Coudes : limitation de **flexion** ne permettant plus de porter la main à la bouche et à la joue.
- Poignet : ankylose peu invalidante si en bonne position : théoriquement 45° de flexion dorsale, mais souvent 30° suffisent.
- Doigts : impossibilité ou manque de stabilité ou manque de force de **pince entre pouce-index** et, si possible, majeur de la main dominante.
- En cas **d'évolution articulaire terminale** : disparition des cartilages articulaires, affaiblissement des ligaments : pas de limitation, au contraire, hypermobilité peu douloureuse (disparition de l'inflammation avec la disparition du cartilage) mais incapacité par manque de force dans les gestes quotidiens : tourner une clé, un bouton de porte, allumer un interrupteur, ouvrir une bouteille, ouvrir une boite de conserve, tenir fourchette, cuillère ou couteau, impossibilité de maintenir une position fine serrée ; toilette ; peigne, brosse à dent, écriture : stylo, crayon.
- **Membres inférieurs** : marche gênée par atteinte des pieds (penser aux semelles ou chaussures orthopédiques ; sont-elles mises ?).

  État terminal : flessum de cuisse par limitation des mouvements coxo-fémoraux, grand genu valgum, démarche à petits pas, mauvaise tolérance des cannes à cause de l'atteinte des mains et des coudes ; béquilles avec appui cubital (antibrachial) long : effort de saisie de la poignées minimum mais pas toujours bien tolérées par coude et épaules.

III. DESTRUCTIONS ARTICULAIRES

Prédominent aux mains et aux pieds, bien visibles sur les radios simples (voir p. 23, figures 18-19).

DESTRUCTION QUI PROGRESSE POUR SON PROPRE COMPTE JUSQU'À UNE DISPARITION TOTALE DU CARTILAGE

- Aux métacarpo-phalangiennes et aux inter-phalangiennes proximales.
- Inter-phalangiennes **distales** toujours respectées sauf association d'arthrose digitale ou sauf si rhumatisme psoriasique.
- Déviation dans le plan frontal et dans le plan sagittal.

A. Mains

- Pincement **radiocarpien** radiocubital inférieur géode précoce de styloïde cubitale.
- Multiples géodes, pincement des interlignes des os carpiens ; fusion ultime des os du carpe = **carpite**.
- Atteintes carpo-métacarpiennes également.
- Atteinte **métacarpo-phalangienne** :
  - d'abord géode dans les extrémités des métacarpiens et des phalanges ;
  - ensuite pincement de l'interligne ;
  - enfin encoche sur les bords latéraux des extrémités osseuses : zones de réflexion de la synoviale.

B. Pieds

- **Première géode sur tête du cinquième métatarsien** même en l'absence de tout antécédent douloureux donc à rechercher systématiquement au cours des rhumatismes polyarticulaires débutant.
- Géode aux autres têtes métatarsiennes surtout 3e et 4e.
- Destruction linéaire en coup de rabot des bosses latérales physiologiques des têtes métatarsiennes.
- Grignotement encore plus étendu donnant l'aspect de trognon de pomme.
- Pincement et luxation des métatarso-phalangiennes.
- Atteinte de la 1re MTP pas toujours facile à distinguer d'un hallux valgus mécanique.
- Atteinte du tarse : surtout sous-astragalienne.

C. Épaules

- Encoche volumineuse de la partie supérieure de la tête et du col huméral.

D. Genou

- Pincement articulaire avec condensation au début, pas toujours facile à distinguer d'une arthrose.

IV. PRISE EN CHARGE

A. Aide en personnel

Si impossibilité de faire les courses, la cuisine, la toilette, le ménage : aide par famille ou par **tierce personne** (faire certificat).

B. Adaptations ergonomiques

Si activité possible mais avec difficulté : adaptateur ergonomique permettant une prise large pour bouchons vissants, clés, couverts, crayons, stylos etc.

C. Pour prévenir ou limiter l'aggravation

- Attelles thermo-formables palmaires empêchant le coup de vent cubital et maintenant le poignet à 40° de flexion dorsale avec doigts 2, 3, 4 (surtout) en flexion d'environ 20° des MTP, IPP, IPD.
- Pouce en légère abduction et extension de la MCP et en légère flexion de l'IPP pour conserver la pince.
- Si échec, arthodèse du poignet en demi-flexion dorsale.

D. Aides à la marche adaptées

- Cannes, cannes-béquilles, déambulateur.

E. Prothèses si nécessaire

- Aux membres inférieurs : **hanches, genoux**.

F. Rééducation

- En piscine, cure thermale (prescription module 4, question 53).

G. Remplacement articulaire des petites articulations des doigts par prothèse en silastique

Résultat d'ensemble assez médiocre.

H. Prévention

- Les plaies/ulcérations aux membres inférieurs :

  Attention : atrophie cutanée **ET** déformations des pieds quasi constantes à ce stade de la PR.

  Peau fragile sur saillie de déformation = ulcération = source d'infections donc de dissémination microbienne par voie sanguine ou lymphatique jusqu'aux articulations : redoutable arthrite septique, très redoutable surinfection de prothèse donc prévention (ou traitement) des déformations.
- Si grabataires (voir module 4, question 50) :

  Prévention des escarres, maintient des genoux à plat, pas de soulèvement postérieur de ces articulations pour éviter l'attitude vicieuse en flessum.
- Cerceau pour soulager le poids des draps sur les pieds.

- Tête et thorax peu surélevés pour éviter les déformations en cyphose et la luxation antérieure de la charnière occipito-vertébrale.

I. Prise en charge psychologique toujours utile

- Pourtant moins d'états dépressifs que ne le ferait craindre le handicap : malades énergiques, décidées à se prendre en main ; coopèrent bien mais veulent comprendre le pourquoi, le quand et le comment de tout projet thérapeutique.

J. Prise en compte des problèmes ajoutés par le vieillissement (voir module 5)

V. TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

- À ce stade très tardif, peu ou pas d'inflammation articulaire.
- Surtout réaction inflammatoire **locale** secondaire aux troubles mécaniques intra et péri-articulaires.
- Proche de l'arthrose en poussée inflammatoire :
  - donc antalgiques : paracétamol, AINS, paracétamol-codéine ou dextropropoxyphène-paracétamol morphinique rarement nécessaire ;
  - maintien des traitements de fond du malade si bien tolérés et si persistance d'une évolutivité de la PR (pas toujours facile à distinguer de cette inflammation secondaire aux destructions articulaires déjà anciennes).

VI. SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE (VOIR AUSSI CHAPITRE 31, p. 286 à 292)

- Éviter les attitudes prolongées en cyphose dorso-lombaires (au lit, au travail...) ; corset si besoin.
- Gymnastique personnelle en extension du tronc ; rééducation respiratoire si besoin.
- Ergothérapie : selon le handicap.
- Chirurgie : hanche (coxite « négligée ») ; rachis (cas d'exception).

Pour comparer, vérifier, compléter...

- Sany J., *La polyarthrite rhumatoïde : conception actuelle*, Paris, John Librey Eurotext, 2003.

CHAPITRE 4 ➤ LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ (LED)

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)

ON DIT AUSSI : LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE (LES)

Question 117
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

P. Blanco, Bordeaux, B. Sauvezie, Clermont ;
lecteur référent : M.F. Kahn, Paris-Bichat

Affection générale (systémique) surtout féminine, de probable nature auto-immune, de présentation clinique variable, avec notament des atteintes articulaires, cutanées, rénales ou autres, et des auto-anticorps anti-nucléaires caractéristiques.

11 CRITÈRES

Présence (ou **antécédent certain**) d'au moins 4 des suivants (Se = Sp = 0,96) :

- **Polyarthrite lupique :** peut imiter la **PR** mais n'est **jamais érosive**.
- **Photosensibilité** : réaction exagérée (inhabituelle pour la malade) au soleil.
- **Masque lupique** : érythème malaire, puis papules, autour des orbites, **photo-induit**.
- **Lupus discoïde**.
- **Érosions buccales** : peu douloureuses = à rechercher systématiquement.
- **Rein : à rechercher systématiquement : protéinurie ≥ 0,5 g/24 h** ou cylindrurie.
- **Sérite :** pleurésie ou péricardite ou les 2 (polysérite) ; bénignes ; utiles au diagnostic.
- **Convulsions/psychose = graves**.
- **Lymphopénie** < 1 500/mm^3, **leucopénie** < 4 000/mm^3 ; **thrombopénie** < 100 000/mm^3 (sauf iatrogène), ou anémie hémolytique.
- **Anticorps antinucléaires :** toujours présents, peu spécifiques **: valeur si négatifs = lupus pratiquement exclu**.
- **Auto-anticorps spécifiques :** anti-ADNn et/ou anti-Sm très spécifiques : **valeur si positifs = lupus pratiquement certain**. Anticoagulant dit « lupique » ou faux BW : voir chapitre 5, p. 59-66.

Attention : dans ce qui suit, les spécificités sont données par rapport aux autres maladies inscrites dans le programme du module 8.

I. DIAGNOSTIC : SUR UN FAISCEAU D'ARGUMENTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Prévalence chez Françaises de 20-40 ans : 3/1000, 10 fois moins chez l'homme ; le LED est la troisième en fréquence des maladies systémiques (après PR puis syndrome de Gougerot-Sjögren), débute vers la trentaine, presque toujours avant la ménopause ; évolution par poussées.

A. Atteinte de l'état général

- Asthénie, fièvre : 8/10 cas, parfois premier symptôme ; amaigrissement : 6/10 cas.

B. Rhumatologie lupique : peut imiter une PR débutante

- Arthralgies, arthrites : révèlent souvent le LED.
- Arthrites vraies : 8/10 cas = oligo ou polyarthrite aiguë fébrile bilatérale et symétrique.

  Métacarpophalangiennes, IPP, carpes, genoux, chevilles.
- Arthrite chronique ou subaiguë plus rare.
- Pas de destruction ostéo-cartilagineuse.
- Déformations exceptionnelles (mains de Jaccoud).
- Autres : myalgies fréquentes, ténosynovites (sous-estimées), ostéonécroses aseptiques (multiples) favorisées par corticoïdes et par syndrome des antiphospholipides (chapitre 5, p. 60).

C. Dermatologie lupique

1. LÉSIONS SPÉCIFIQUES (VOIR FIGURE 4, CAHIER COULEUR)

1/3 cas en général mais spécificité ≥ 0,95.

- **Photosensibilité** : 4/10 cas spécificité ≥ 0,95 : réaction au soleil que la malade trouve inhabituellement forte ; peut déclencher lésion cutanée ou même poussée systémique ; impose une photoprotection efficace.
- **Vespertillo** : photo-induit donc face et décolleté (mais respecte toujours le pli nasogénien atteint par dermatite séborrhéique) ; **en ailes de papillon sur les pommettes et l'arête du nez** = masque lupique en loup de carnaval = mnémotechnique, pas historique (lupus vient de « morsure de loup ») ; érythémato-maculeux ou maculo-papuleux, parfois œdémateux, jamais prurigineux ; accompagne les poussées.
- **Lupus chronique** : critère du LED, mais encore plus souvent **isolé** : 9/10 cas = maladie purement cutanée. Plaques bien limitées érythémateuses, photo-induites, souvent en vespertillo. Possible atteinte du cuir chevelu avec alopécie définitive et cicatrices atrophiques.

- **Lupus subaigu** : dans LED = critère, mais souvent **isolé** sans autre critère de LED : **1/2 cas**, mais 10 % de passage au fil des ans à LED, d'ailleurs généralement bénin.

  Lésion annulaire, polycyclique en atolls, ou en plaques érythémato-squameuses pseudo-psoriasiques ; symétrique, non alopéciant, pas de cicatrice, rarement photo-induit, donc zones couvertes : face d'extension des membres ou tronc ; antinucléaires 60 à 80 % des cas, le plus souvent anti-SSA.
- Rares : panniculite lupique, lupus tumidus, pseudo-engelures.
- **Érosions buccales** (critère) : larges, peu ou pas symptomatiques (aphte banal = douleur) donc à rechercher systématiquement ; parfois aussi nasales.

2. LÉSIONS NON SPÉCIFIQUES

- Livedo ; vascularite (purpura palpable), infarctus péri-unguéaux ulcération, nécrose possibles ; rares : urticaire, bulles.
- Aussi : érythème péri-unguéal sur dos des doigts, mais face dorsale des IPD, IPP exclue (≠ dermatomyosite, voir p. 271).
- **Alopécie** en poussée, 1/2 cas, spécificité 0,85, diffuse (comme alopécie de stress) = chute de cheveux plus forte que d'habitude ; attention : augmentée aussi par corticoïdes ; typique si limitée au sommet du front avec cheveux cassés.

3. HISTOLOGIE DES ATTEINTES SPÉCIFIQUES

- Atrophie du corps muqueux, infiltrat lymphocytaire, dépôts d'immunoglobulines (IgG) et/ou complément à la jonction dermo-épidermique (plus spécifique en peau sain que dans lésion).

D. Néphrologie lupique : n'en parler qu'avec l'histologie en main

Dépistage par **protéinurie**, donc à tester **en poussée(s) et entre les poussées**, biopsie si > 0,5 g/24 h, décision de traiter selon histologie.

1. GLOMÉRULONÉPHRITE LUPIQUE

- **Asymptomatique donc dépistage sans faille.** En fait : apparaît souvent dés la 1re année du LED, **pas** après 5 ans (sauf 2/100 cas).
- **Protéinurie : ≥ 0,5 g/24 h** : 1/2 LED (nombre peut-être surestimé), Sp : 0,90.
- Donc si bandelette positive (hors infection urinaire et règles) = faire : protéinurie des 24 h, tension artérielle, fonction rénale ; **évolution spontanée, et parfois sous traitement, vers syndrome néphrotique puis insuffisance rénale puis dialyse**.
- Biopsie rénale obligatoire si protéinurie ≥ 0,5 g/24 h (sauf contre-indications) : pour confirmer l'atteinte, la classer, préciser le pronostic et discuter les indications thérapeutiques.

2. HISTOLOGIE RÉNALE LUPIQUE (TRAITEMENTS HORS PROGRAMME, MAIS INTÉRÊT POUR HIÉRARCHISER SELON GRAVITÉ)

L'étude histologique montre des anomalies essentiellement glomérulaires. La classification OMS reconnaît 6 classes :

- **Classe I** : aspect rare : protéinurie légère, +/- hématurie ; glomérules normaux = simple surveillance.
- **Classe II** : 17 % :
  A) microscopie optique normale mais dépôt mésangiaux en immuno-fluorescence directe (voir p. 247), protéinurie modérée, fonction rénale normale, complément normal = surveillance ;
  B) même aspect mais hypercellularité, sclérose mésangiale avec protéinurie < 1 g/24 h, légère insuffisance rénale, complément abaissé ; parfois corticothérapie.
- **Classe III** : 16 % : focale et segmentaire (voir figure 6, cahier couleur) : hypercellularité mésangiale et endocapillaire de ≤ 50 % de surface glomérulaire et de certains glomérules, pas tous ; protéinurie > 1 g/24 h ; 1/3 de syndrome néphrotique, 1/3 d'insuffisance rénale, 1/3 d'HTA ; **anti-ADNn élevés, complément bas** = traitement : 6 mois : prednisone : 1 mg/kg/j et cyclophos-phamide 750 mg/m^2 toutes les 4 semaines (forme fréquente et grave).
- **Classe IV** : 27 % : prolifération diffuse dans plus de 50 % du glomérule et plus de 1/2 glomérules, hypercellularité globale, nécrose segmentaire, croissants épithéliaux, croissants cicatriciels, sclérose glomérulaire, atrophie tubulaire, fibrose interstitielle ; IF : dépots endomembraneux (voir figure 7, cahier couleur) ; protéinurie toujours > 1 g/24 h, hématurie ; syndrome néphrotique 6/10 cas, insuffisance rénale, HTA : 4/10 cas ; **anti-ADNn élevés, complément bas** ; traitement : comme classe III.
- **Classe V** : 14 % ; extra-membraneuse (voir figure 8, cahier couleur) : épaississement de la basale sans autre modification ou discrète hypercellularité mésangiale : dépôt extra membraneux en IF. Pas d'attitude consensuelle sur la thérapeutique.
- Classe VI : fibrose terminale irréversible.
- **Pronostic du rein lupique : 80 % de survie à 10 ans actuellement** (25 % à 5 ans, dans la décennie 1950-1960).
- **Dans tous les cas : surveillance étroite de l'évolution rénale :** créatininémie, protéinurie des 24 h, clairance de la créatinine, C4, taux anti-ADNn, sédiment urinaire, TA.

E. Poumons

Radios dans toute poussée lupique.

- **Pleurésie** : 1/2 cas, Sp : 0,80 ; asymptomatique ou douleur thoracique ; uni/bilatérale, peu abondante, parfois récidivante malgré AINS :

recourir aux corticoïdes ; liquide lymphocytaire, glycopleurie normale (basse dans pleurésie de PR évoluée).

- **Atteinte parenchymateuse :** pneumonie lupique **:** très rare, moins fréquente que **surinfections pulmonaires** : germe banal, BK, ou autre germe opportuniste.

  Donc à toujours considérer comme infectieuse jusqu'à preuve du contraire.
- **Embolie** : voir syndrome des antiphospholipides (chapitre 5, p. 60-61).
- Très rares : hémorragies alvéolaires (cause de décès), fibrose pulmonaire ; HTAP.

F. Cardio-vasculaire

- **Péricardite :** 1/5 cas, 4/5 si échographie ; Sp : 0,96 ; petite abondance, frottement rare, tamponnade encore plus ; ECG : sus-décalage de ST, augmentation de l'onde T ; si associée à pleurésie = **polysérite**.
- **Endocardite vérruqueuse** dite de Libman-Sacks **: rare mais potentiellement grave :** souvent avec anticoagulant lupique ; ressemble à endocardite infectieuse **et** possible greffe bactérienne sur Libman-Sacks ; donc traiter comme endocardite infectieuse jusqu'à preuve du contraire ; soins préventifs (peau, dents, voies aériennes, urinaires et antibio-prophylaxie) chez toute lupique ; pronostic grave : possible rupture de valve.
- **Myocardite lupique** : très rare, grave, difficile à distinguer des défaillances cardiaques dues aux autres atteintes viscérales (rein...) ou à leurs traitements. Cause de décès.
- Insuffisance coronarienne par artériosclérose : risque augmenté par lupus et corticothérapie, diminué par hydroxychloroquine ; une cause de décès chez femme jeune lupique.
- **Phlébite, embolie, thrombose artérielle** voir syndrome des antiphospholipides (chapitre 5, p. 60-61).
- **HTA** : voir néphrologie lupique (p. 47, 48).
- Phénomène de Raynaud : 2/10 cas mais aspécifique, bénin.

G. Lupus neuropsychiatrique : rare mais grave

En cours de poussée générale sévère donc avec autres atteintes (attention : corticoïdes = inducteurs possibles de troubles psychiques) :

Apparition de :

- **État confusionnel** fébrile avec céphalées ou **crises comitiales de tout type (6/100 cas mais spécificité 99 %),** ou **psychose** (idées bizarres, sensations bizarres, hallucinations, comportement inadapté...), et/ou troubles de cognition, attention, mémoire, sommeil ; LCR : augmentation oligoclonale des Ig ; parfois auto-anticorps anti-neurones.

- Accidents neurologiques liés aux antiphospholipides (voir aussi chapitre 5, p. 59-66) : ischémie en foyer ou diffuse.
- **Chorée** : 6/100 cas mais **spécificité 0,99** ; autres atteintes très rares.
- **Œil** : rétinite dysorique : exsudats au fond d'œil ; 1/10 cas, surtout si lupus cérébral, mais non spécifique ; aussi névrite optique, hémorragies rétinienne ou choroïdienne.

H. Divers

- Adénopathies cervicales postérieures : 1/2 cas en poussée, Sp : 0,80 comparé à PR ; infracentimétriques, rarement (1/20 cas) nombreuses et grosses ; biopsie = réactivité polyclonale ; très rare forme nécrotique à infiltrat histiocytaire (syndrome de Kikuchi).
- Intestin : vascularite = risque de perforation donc abdomen aigu mais traitement anti-inflammatoire ou cortisonique inducteurs d'ulcère ou de complication d'ulcère **donc penser à une cause iatrogène jusqu'à preuve du contraire**.
- Pancréatite : 1/50 cas, favorisée par corticoïdes ; cause de décès.
- Hépatite : 1/20 cas ; plutôt association lupus/hépatite (ou cirrhose) auto-immune.
- Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire au lupus : surtout LED « vieilli », en post-ménopause.
- Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie associées dans 6 % ou 5 % des LED.

II. SITUATIONS PARTICULIÈRES

A. Lupus et gynéco-obstétrique

1. GROSSESSE : À (DOUBLE) RISQUE

Attention : aménorrhée possible si lupus en évolution, comme pendant toute maladie aiguë.

- **Mère** : risque de rechute surtout 2 mois avant et 2 mois après accouchement ; poussée plus sévère que précédentes : comporte plus souvent une atteinte rénale.
- **Enfant** : avortement : 37 % (plus si syndrome des antiphospholipides) ; risque de transfert d'anti-SSA/SSB donc danger de bloc auriculo-ventriculaire du nouveau-né : 1/10 enfants de mère avec anti-SSA, risque surtout entre 18e et 25e semaines puis à l'accouchement.
- **ATTENTION** : pas de grossesse autorisée si LED **non contrôlé** ou si **mauvaise tolérance** de : **HTA, insuffisance rénale, valvulopathie**.

  Grossesse **envisageable** si aucune poussée depuis plus de 6 mois **et** sous traitement compatible avec grossesse : hydroxychloroquine, corticoïdes, azathioprine, salicylés.

2. CONTRACEPTION

Mère de famille sans désir d'autre enfant : ligature des trompes (irréversible) ; préservatif = insuffisant ; œstrogènes = contre-indiqués ; pilule micro-progestative = possible ; dispositif intra-utérin = efficacité diminuée par AINS, risque d'infection augmenté par LED et son traitement.

3. MÉNOPAUSE

Dans la majorité des cas, elle entraîne une baisse d'évolutivité du lupus ; traitement hormonal substitutif : **seulement avec nouveaux traitements hormonaux** (type Raloxifène : EVISTA®) non contre-indiqués car cible exclusivement osseuse.

B. Lupus iatrogène (lupus induit)

À tout âge, nombre équivalent d'hommes et de femmes.

1. SIGNES

- Sujets auparavant indemnes de maladie lupique.
- Sous traitement prolongé par médicaments inducteurs ci-dessous.
- Apparition (après mois/années de traitement...) de lupus incomplet.
- Régression après arrêt, mais délais variables ; clinique : semaine/mois, anticorps : mois/années.
- Arthralgies presque toujours, sérite possible, atteinte cutanée rare.
- Très peu d'atteintes rénale ou neurologique.
- Mais Dihydan® = localisations cutanée et ganglionnaire ; bêta-bloquants = inducteurs d'anticoagulant lupique.
- Immunobiologie : antihistones (H2A, H2B) 9/10 cas ; donc **si pas d'antihistone chercher autre diagnostic** ; inversement si LED **à** antihistone haut, anti-ADNn bas ou absents ; chercher lupus induit.

  Antinucléaires, facteurs rhumatoïdes, anti-RNP, **mais jamais anti-Sm, anti-SSA/SSB ni anti-ADNn (sauf : anti-TNFα, D-pénicillamine et inhibiteurs d'enzyme de conversion)**.
- Confirmation : régression des signes après arrêt du médicament en 3-6 semaines (cliniques), 3-6 mois (biologiques) et parfois plus long.

2. CAUSES

- Médicament inducteur à « haute fréquence »... mais moins de 1 cas de lupus/100 traitements tout de même :
  - **anti-TNFα surtout** ; IFNα ; D-pénicillamine (Trolovol®), si prescrite pour PR.
- Médicament inducteur à fréquence modérée, mais moins d'1/1000 :
  - Acébutolol (Sectral®), le plus souvent incriminé en France, peu les autres bêtabloquants ; Isoniazide (Rimifon®), Thiouracile (Basdene®), Phénitoïne (Dihydan®) ;

- Methyldopa (Aldomet®) : antinucléaires : 6/10 cas mais symptômes cliniques rares : < 1/100 sujets traités.

- Médicament inducteur à faible fréquence... moins d'1/10 000 :
  - primidone (Mysoline®), Chlorpromazine (Largactyl®), Carbamazépine (Teregrol®), Quinidine (Sérécor®) ; inhibiteurs d'enzyme de conversion d'angiotensine (Captopril®) ; Minocycline (Mynocine®) = anticorps antinucléaires et aussi antipérinucléaires (voir p. 257).

  Attention : ne sont pas disponibles en France : hydralazine, remplacée par di-hydralazine (Nepressol®), quinidine, remplacée par hydrokinidine (Sérécor®) ; l'induction de lupus n'est pas mentionnée pour les 2 remplaçants.

C. Complications du LED : fièvre nue chez une lupique

- **Poussée lupique ?** : chercher atteinte inapparente ; toujours penser au rein ; biologie évocatrice = dissociations : VS haute/CRP peu élevée, anti-ADNn haut/complément bas...
- **Surinfection** ? : cliché pulmonaire toujours, hémocultures au moindre doute ; biologie évocatrice = VS haute/**CRP haute,** anti-ADNn stable ou en baisse/**complément stable ou en hausse ;** étude bactériologique : mycose, pneumocystose, tuberculose, germe banal.
- **Embolie ?** : phlébite = écho-doppler/D-dimères/antiphospholipides.
- **À noter : risques d'aggravation du LED si :** sels d'or (on l'a confondu avec une PR) ou autres métaux, colchicine, UVB, virus, aussi éosine ou colorants dérivés de l'hydrazine.

III. IMMUNO-BIOLOGIE LUPIQUE (VOIR AUSSI CHAPITRE 27, p. 241-257)

A. Numération formule sanguine, VS (NFS VS), CRP, coagulation

1. PROTÉINES DE L'INFLAMMATION : CRP

- CRP peu élevée (< 15 mg/L), VS plus élevée que fibrinogène ; **donc VS due principalement à hypergammaglobulinémie lupique** : IgG1 et IgG3 élevées (donc polyclonale).
- **Si CRP ≥ 60 mg/L chez lupique, suspecter une surinfection bactérienne.**
- **Si CRP peu ou pas élevée dans PR débutante, chercher un LED.**
- Si haptoglobine abaissée : chercher anémie hémolytique.
- Autres protéines inflammatoires : peu élevées dans LED.

2. LEUCOPÉNIE

- < 3 000/mm^3 : 4/10 cas en poussée ; Sp : 0,95.

- **Lymphopénie** < 1 000/mm^3 : 8/10 cas (en poussée) ; spécificité > 0,95 : pas toujours avec leucopénie donc ajoute en sensibilité ; **bon signe d'orientation** car leucocytes normaux ou élevés dans les autres collagénoses.

3. ANÉMIE

- 4/5 cas : inflammatoire, normocytaire, normochrome mais hyposidérémique.
- Rarement **anémie hémolytique auto-immune** 1/10 cas : anticorps chauds IgG 1/5 cas, Sp : 0,95 ; test de Coombs positif dans 2/3 cas : IgG, A, M, complément (type II) ou complément seul (type III) mais pas IgG, ou A ou M seuls (type I), auto-antigènes Rh et d'autres groupes ; anémie aplastique possible.
- Transfusion à éviter : risque accru d'allo-immunisation dans LED.

4. THROMBOPÉNIE

- Peut précéder le LED.
- **Critère diagnostique** si ≤ à 100 000/mm^3, Sp : 0,95 mais si ≤ 150 000 meilleure sensibilité : 1/5 cas, spécificité inchangée ; origine périphérique.
- **Risque hémorragique si plaquettes ≤ 50 000/mm^3**.
- Attention : purpura thrombopénique idiopathique (PTI) auto-immun, nosologie proche mais distincte de LED, parfois associé à anti-SSA ; évolue vers LED dans 1/10 cas.
- Association thrombopénie et anémie hémolytique = **syndrome d'Evans,** 2/100 cas de LED.

5. ANTICOAGULANT LUPIQUE

- TCA allongé (voir syndrome des antiphospholipides, chapitre 5, p. 59-66).

B. Anticorps non spécifiques (voir aussi chapitre 27, p. 242, 243, 245, 246)

1. ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES (B120) TOUJOURS PRÉSENTS (99 %)

- Si recherchés **avec méthode appropriée** (immunofluorescence indirecte sur cellules humaines HEp2) **et au cours d'une poussée non encore traitée** (voir figure 5, cahier couleur).
- **Seuil de positivité à discuter avec le laboratoire** : habituellement ≥ 1/160 ; très rare cas « douteux » : positivité faible si LED avec anticorps antinucléaires de type SSA seulement.
- **Antinucléaires très sensibles, mais spécificité moindre** car présents aussi dans une quinzaine de maladies dont sclérodermie (95 %), PR (25 %), Sjögren (75 %), polymyosites (90 %), mononucléose (5 à 20 %), etc. ; donc **faire typer les antinucléaires** (B120).

- Donc seule leur **négativité** a une **valeur diagnostique** : elle fait rechercher un diagnostic autre que LED.

2. ANTI-SSA (AUSSI APPELÉ ANTI-RO) (VOIR AUSSI LUPUS ET GROSSESSE, p. 50 ET CHAPITRE 5, p. 61)

- 1/2 cas, mais plus dans syndrome de Gougerot-Sjogren, lui-même plus fréquent que LED donc spécificité pour LED < 0,30 ; surtout si LED avec atteinte cutanée ou photosensibilité ou atteinte pulmonaire ou signes hématologiques. Anti-SSA fréquent si lupus cutané subaigu même **sans** autre critère de lupus ; anti-SSA associés au très rare déficit congénital en C2 avec atteinte rénale.
- Antihistones : non spécifiques ; seul intérêt : **lupus induits** (p. 51, 52) : si négatifs, remettre en question le diagnostic.

3. FACTEUR RHUMATOÏDE : TROMPEUR, INUTILE

- Présent dans 1/5 cas (latex, moins avec Waaler-Rose).

4. ANTI-RNP (VOIR AUSSI p. 245, 246)

- 1/3 cas ; aussi dans connectivite mixte (syndrome de Sharp) plus rare que LED : donc spécificité pour lupus ≥ 0,80 ; jamais seul dans LED : associé à anti-Sm et/ou autres anticorps spécifiques mais isolé dans le syndrome de Sharp (voir aussi chapitre 28, p. 272).

C. Auto-anticorps spécifiques

1. ANTI-ADN DOUBLE-BRIN (VOIR AUSSI p. 245)

- Si double-brin = natif donc anti-ADN natif = anti-ADNn (*anti-double stranded DNA : anti-dsDNA)* ; 1/2 cas en poussée**, spécificité ≥ 0,95**.
- Fluorescence indirecte sur *crithidia luciliae ;* seuil à discuter avec le laboratoire, en général 1/40e ; test de Farr (test de référence) ou test ELISA possibles.
- Triple valeur **des anti-ADNn** :
  - **diagnostique :** lupus quasi-certain si positifs ;
  - **pronostique** : si anti-ADNn à titre élevé = rechercher atteinte viscérale potentiellement grave : rein surtout ;
  - **suivi évolutif** : baissent entre les poussées, remontent en début de poussée ou peu avant ;
  - anti-ADN simple brin : aucun intérêt, car manque de spécificité.
- **Antinucléosome : évaluation en cours ;** plus sensibles et aussi spécifiques qu'anti-ADNn ?

2. ANTI-Sm (VOIR AUSSI p. 246)

- Anti-antigène nucléaire soluble ; très **spécifique** : Se ≥ 0,95 mais peu sensible en France : 1/8 à 1/10 cas en poussée ; associé à des attein-

tes rénales mais pas forcément aux plus graves ; plus fréquent (1/4 à 1/3 cas) chez Noirs des États-Unis et des Caraïbes.

3. ANTICOAGULANT LUPIQUE (critère)

- 1/10 cas ; antiphospholipides : 1/4 cas, probablement surestimés (voir syndrome des antiphospholipides, p. 59-66).

4. DIVERS, PAS RECHERCHÉS EN ROUTINE

- **Antilymphocyte** : IgM active à 15 °C ; également IgG non cytotoxique directement mais par ADCC ; reconnaît CD4, et/ou CD45 RA ; aussi antilymphocytes B.
- Anticytoplasme de polynucléaires neutrophiles : jamais de cANCA mais pANCA dans 1/5 cas de lupus.
- Antiplaquettes : signalés mais plus souvent IgG de spécificité diverse passivement absorbées.

D. Complément : index évolutif, ou déficit congénital (voir p. 254, 255)

1. COMPLÉMENT BAS

- 2/3 cas (surestimé) spécificité ≥ 0,65 (sous-estimée).
- En **routine, doser CH50, C4, C3 et B**.
- Si atteinte rénale seule, complément bas dans 1/2 cas ; si atteinte rénale plus atteinte extra-rénale : baisse dans 8/10 cas.
- Baisse de C4 prédit 100 % des poussées rénales concomitantes d'une poussée extra-rénale ; 7/10 des poussées rénales seules ; 4/10 poussées extra-rénales ; baisse de C3 : cinétique plus lente, synchrone d'anti-ADNn ; facteur B : baisse si atteinte rénale et anémie.
- Pour mémoire : lupus iatrogène = complément normal.
- **Hiérarchie des index évolutifs : C4 (le meilleur) puis CH50, puis C1q puis C3 puis anti-ADNn**.

2. DÉFICITS CONGÉNITAUX EN COMPLÉMENT (VOIR AUSSI p. 255)

Déficit en C2 (C1 rare), facteurs non dosés en routine ; repérables car CH50 bas et C4, C3 normaux ; étude séparée spécialisée, en dehors d'une poussée, pour confirmer le déficit congénital ; clinique = lupus incomplet (lupus-like) avec anti-SSA, antinucléaires (faible titre ou négatifs) ; **déficit en C4** : C4 reste très bas entre des poussées de type LED ; lié à gène C4 A et au phénotype HLA-B8 DR3.

E. HLA : pas d'intérêt diagnostique mais importance pathogénique

- Fréquence élevée de DR3 ou de DR2 ou de l'haplotype B8-DR3, aussi associé à déficit en C4 (gène C4A dans CMH entre classes I et II) ; pas d'intérêt diagnostique : élévation trop faible par rapport à témoins et peu spécifique ; augmentation production d'auto-anticorps = liée à DQ.

F. Anatomo-pathologie

- **Biopsie rénale** (voir néphrologie lupique, p. 47, 48).
- **Lupus band test** (voir aussi p. 247) : biopsie de peau saine non exposée au soleil (avant-bras, bras ou cuisse) ; immunofluorescence **directe** : dépôt mixte : IgG ou M ou A, avec complément C3 ou C4 ou C1 ; positivité 4/10 cas, Sp ≥ 0,80 ; aspect de fluorescence granuleuse (pemphigoïde = linéaire) de jonction dermo-épidermique ; **à faire en poussée avant tout traitement cortisonique** (PR : dépôts d'IgM seule).
- **Biopsie de peau lésée** : moins spécifique ; intéressante pour distinguer lésion lupique de lésions psoriasique ou d'autre dermatose.

IV. ÉVALUATION DE L'ÉVOLUTIVITÉ : *SLEDAI* (*SLE DISEASE ACTIVITY INDEX*)

- Intérêt pour hiérarchiser la gravité des signes à l'épreuve de dossiers.
- Vérifier que chaque critère présent ne s'explique que par le LED.
- Constaté(s) pendant la consultation ou attestés dans les 10 jours la précédant ; apprendre ce qui est en gras.
- 8 critères à **8 points** chacun : **neurologie/vascularite** :
  - céphalées rebelles ;
  - accident vasculaire cérébral ;
  - troubles visuels : rétinite dysorique, névrite optique, hémorragies (rétine ou choroïde) ;
  - convulsion ;
  - psychose ;
  - altérations de cognition, mémoire, attention, sommeil ;
  - atteinte d'un nerf crânien ;
  - vascularite distale : infarctus péri-unguéaux, ulcérations, nécrose, nodules douloureux.
- 6 critères à **4 points** chacun : **rhumato/néphro** :
  - polyarthrite ;
  - myosite ;
  - protéinurie > 0,5 g/24 h ;
  - hématurie ;
  - pyurie aseptique ;
  - cylindrurie d'hématies.
- 6 critères à **2 points** chacun : **peau, muqueuses et séreuses, fièvre** :
  - éruption(s) lupique(s) ;
  - ulcérations muqueuses ;
  - alopécie ;
  - pleurésie ;
  - péricardite ;
  - fièvre.

- 4 critères biologiques :
  - à **2 points** chacun : **anti-ADNn ; C3 ou C4 ou CH50** anormalement bas ;
  - à **1 point** chacun : **thrombopénie ; leucopénie**.

V. PATHOGÉNIE : NOMBREUSES DONNÉES PARTIELLES

- Défaut macrophagique de clairance des corps apoptotiques.
- Hyperactivité des cellules dendritiques, présentant des auto-antigènes d'origine nucléaire au système immunitaire.
- Hyperactivité lymphocytaire B, production d'immunoglobulines jusqu'à 50 fois la norme en poussée ; hyperactivité dépendant de l'environnement interne : persiste après transfert d'animal lupique à animal normal ; haute affinité des auto-anticorps : mutations sélectionnées par auto-antigènes ; aussi clones non auto-réactifs activés.
- Cytokines : hyperproduction d'**interféron α** et γ, d'**IL10** et de CD40L (co-activateur).
- Association à déficit en C4 ou C2 : défaut de clairance des immun-complexes (C4 et C2 activés aussi par ces complexes).

VI. PRISE EN CHARGE
(HORS PROGRAMME, À CONNAÎTRE POUR HIÉRARCHISER LE PRONOSTIC)

- **Mise en ALD, mise au repos** (poussée), **mise à l'ombre** (si photosensibilité), crème écran total indispensable, mais insuffisante.
- **Médicaments :**
  - **topiques** : corticoïdes locaux sur toute éruption ; suffit dans formes cutanées pures ; si insuffisant : antipaludéens, si échec Dapsone (Disulone®) ou **le** Thalidomide (mais tératogène, neurotoxique) ;
  - **antipaludéens de synthèse** : **tout LED** (sauf contre-indication) ; hydroxychloroquine la mieux tolérée (Plaquenil®) 400 mg, soit 2 comprimés/jour ; contrôle ophtalmologique à son début, à 6 mois puis tous les ans ; effet après 4 à 12 semaines ; nécessité de le poursuivre des années ; arrêt parfois à l'origine de rechute, même après rémission complète de plusieurs années ; sevrage progressif : automne-hiver, en le gardant pour les saisons de fort ensoleillement (mais attention aux UV des sports d'hiver) ; **Plaquenil® maintenant admis pendant la grossesse** ;
  - **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** si douleur et/ou sérite bénignes ;
  - **antiagrégant** : en prévention (salicylés 75 mg/jour), discutée en l'absence d'antécédent thrombo-embolique, utile si forte corticothérapie (risque thrombotique augmenté) ; aussi effet **anti**abortif (voir syndrome des antiphospholoipdes, chapitre 5, p. 59-66) ;

- **corticothérapie basse-dose** : si échec des AINS : 20 mg/j de Prednisone (Cortancyl®) ou de Prednisolone (Solupred®) ; baisse progressive après disparition des signes d'évolutivité ; sevrage possible sur 2 ou 3 mois sans rebond (contrairement à PR et autres collagénoses) ; mais souvent nécessité de dose d'entretien : 10 à 12 mg/jour : moins d'effets secondaires que dans PR et collagénoses (d'où l'hypothèse d'un hypocorticisme latent dans LED) ;
- **corticothérapie haute-dose** : formes graves : neurologiques, rénales (voir néphrologie lupique, p. 47, 48) : prednisolone (Solupred®, cps à 20 mg) ou équivalent : 1 mg/kg/j ; si échec ou lésions très graves : assauts cortisoniques mensuels : 500 mg/j/3 jour de suite associés à immunodépresseur : cyclophosphamide (Endoxan®), ou, si échec ou grossesse, azathioprine (Imurel®) ;
- immunoglobulines de donneur sain (IgG intraveineuses : **IgIV**) : LED rebelle ; cytopénies auto-immunes ;
- plasmaphérèse dans cas désespéré : risque de surinfection fatale augmenté ;
- anti-CD20, anti-CD40, anti-PL10 peut-être dans l'avenir ;
- le LED est sur la liste des ALD.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- TAN E.M., « The 1982 revized criteria for the classification of systemic lupus erythematosus », *Arthritis Rheum.*, 1982, 25 (11) : 1271-7.
- KAHN M.F. *et al.*, *Les Maladies Systémiques*, Médecine-Sciences, Flammarion, 2002.
- WALLACE D.J., HAHN B.H., *Dubois' Lupus*, Lippincott, 2002.

CHAPITRE 5 ➤ SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) – *ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME*

Question 117b
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

M.O. Jauberteau, E. Liozon, V. Loustaud, E. Vidal, Limoges ;
lecteur référent : M.F. Kahn, Bichat-Paris

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES du SAPL
(congrès de Sapporo, Japon)

- Diagnostic de SAPL = au moins 1 critère clinique **+** 1 critère biologique, parmi les suivants :
- **Critères cliniques :**
  - **thrombose** : un ou plusieurs épisodes cliniques confirmés (imagerie ou doppler ou histologie), artériel, veineux, ou des petits vaisseaux, dans n'importe quel tissu ou organe. Critère invalide si l'histologie montre une inflammation de la paroi vasculaire associée à la thrombose (pièce d'abord chirurgical pour traitement ; ne pas faire de biopsie purement diagnostique) ;
  - **complications obstétricales :**
    - 1 épisode de mort fœtale au-delà de 10 semaines de grossesse, fœtus de morphologie normale (échographie ou examen direct) ;
    - au moins trois avortements spontanés survenus avant la 10e semaine de grossesse en l'absence d'autre cause maternelle ou chromosomique ;
    - 1 naissance prématurée d'un nouveau-né de morphologie normale, par insuffisance placentaire, ou éclampsie avant la 34e semaine de grossesse.
- **Critères biologiques :**
  - **anticorps anticardiolipine dépendants de la β2 glycoprotéine I** (β2GPI) : IgG et/ou IgM à taux moyen ou élevé, détectés par ELISA standardisé pour la β2GPI ; présents à 2 contrôles successifs séparés d'au moins 6 semaines,
  - **anticoagulant circulant** plasmatique, type lupus anticoagulant, à 2 contrôles successifs séparés d'au moins six semaines, **exclusion des autres coagulopathies**.

- Donc diagnostic clinique : thromboses artérielles et/ou veineuses, des petits à gros vaisseaux :
  - s'exprime comme une « vasculopathie » avec accidents épisodiques et dans n'importe quel territoire ;
  - d'autant plus surprenant qu'il s'agit de sujets jeunes (< 40 ans), et/ou habituellement protégés de l'athérosclérose (femme en période d'activité génitale) ;
  - liées à des auto-anticorps antiphospholipides (voir Auto-immunité, chapitre 27, p. 247-251) ;
  - l'appellation d'anticoagulant lupique *(lupus anticoagulant)* est doublement trompeuse :
    1) anticoagulant (allonge le TCA *in vitro*), qui favorise les thromboses *in vivo*,
    2) lupique : plus souvent **primaire** (isolé) que **secondaire** au LED.
- Traitement de base aussi simple qu'efficace.

I. DIAGNOSTIC CLINIQUE

A. Manifestations vasculaires

1. THROMBOSES ARTÉRIELLES

- Membres : très frappantes sur ce terrain ; de la grosse artère d'un membre aux petites artères des doigts ; de la claudication intermittente à l'ischémie avec nécrose d'un doigt voire de toute l'extrémité ; amputation parfois nécessaire.
- **Coronaires** : infarctus myocardique.
- **Accident vasculaire cérébral** (AVC) transitoire ou installé, surtout territoire sylvien ou petits accidents ischémiques multiples, au début asymptomatiques, entraînant à la longue un état démentiel (démence vasculaire).
- **Œil** : thrombose de l'artère centrale de la rétine, perte de la vision.
- Thrombose de l'artère **pulmonaire** = hypertension artérielle pulmonaire.
- **Aussi** : artère rénale (infarctus rénal, HTA), artère mésentérique, etc.
- **Peau :** petits vaisseaux : livedo *reticularis* ou *racemosa* plus typique ; si associé à AVC ischémiques = **syndrome de Sneddon**.
- **Divers** : thromboses intracardiaques, nécrose des têtes fémorales.

2. THROMBOSES VEINEUSES

- Évocatrices si dans **territoires atypiques** : membre supérieur, veine rétinienne, thrombophlébite cérébrale, mais aussi veines des viscères profonds : sus-hépatiques, portes, rénales.
- Aux membres inférieurs, phlébite « suspecte » si pas de cause déclenchante et/ou si tendance à la récidive ; compliquées et/ou révélées par

embolie pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) secondaire, etc.

- Ulcères chroniques des membres inférieurs, fréquemment post-phlébitiques, mais ne guérissant pas sans traitement anticoagulant.

3. HÉMORRAGIES

- En flammèches sous-unguéales, purpura nécrotique, hémorragie surrénalienne, hématome rétro-placentaire (voir obstétrique ci-dessous).

B. Manifestations obstétricales

1. POUR L'ENFANT

- Fausses couches à répétition ≥ 3 dans les 3 premiers mois, sans autre cause.
- Mort fœtale ≥ 1 dans les 6 derniers mois, fœtus morphologiquement normal.
- Aussi : prématurité, hypotrophie fœtale ou néonatale, accidents thrombotiques fœtaux, hématome retroplacentaire, insuffisance placentaire.

2. POUR LA MÈRE

- Toxémie gravidique : pré-éclampsie, éclampsie avant la 34e semaine de grossesse ; **syndrome HELLP** (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) ; phlébite (surtout en post-partum).

C. Syndrome catastrophique des antiphospholipides

- Atteinte simultanée d'au moins 3 organes : rein et/ou poumon et/ou SNC et/ou peau.
- Associé à une thrombopénie et à une hémolyse.
- Souvent déclenché par : infection, intervention chirurgicale ou arrêt intempestif des AVK dans un cas **déjà connu et traité**, **DONC PRÉVENTION PERMANENTE INDISPENSABLE**.
- **Gravissime :** décès dans 50 % des cas par défaillance multiviscérale et coagulation intravasculaire disséminée.

D. Autres manifestations probablement associées au SAPL

- **Thrombopénie** : fréquente, surtout si anticorps anticardiolipide IgG ; parfois associé à un purpura thrombopénique auto-immun avec anticorps dirigés contre une glycoprotéine plaquettaire.
- **Anémie hémolytique auto-immune** : à auto-anticorps « chauds », parfois associés à des anticorps anticardiolipide IgM.
- **Neurologiques** : myélite transverse (paraplégie), chorée, comitialité, migraines récidivantes (souvent signalées), mais rapport avec les antiphospholipides discutable.

- **Cardiaques : atteinte valvulaire** : fréquente, association majeure à des atteintes cérébrales ischémiques. À différencier des atteintes cardiaques infectieuses et paranéoplasiques qui peuvent être elles-mêmes associées à des antiphospholipides.

E. Syndrome des antiphospholipides familial

- Phénotype DR4, DR7 ; cas associés à d'autres maladies auto-immunes dans la famille : thyroïdite, polyarthrite rhumatoïde, lupus.

II. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE ROUTINE

(Voir chapitre 27, pathologies auto-immunes, p. 247-251 pour étude approfondie.)

DEUX MÉTHODES : tests de **coagulation (plasma)** et recherche **d'auto-anticorps (sérum)**.

A. Tests de coagulation

Ils détectent l'effet anticoagulant des anticorps antiphospholipides présents dans le plasma : on dit donc *lupus anticoagulant* (***LA***) ou anticoagulant (lupique) circulant.

1. DÉTECTION

Allongement du temps de coagulation : **temps de céphaline avec activateurs (TCA,** le plus utilisé en dépistage) ou aussi temps de thromboplastine diluée (TTD) ou temps de venin de vipère de Russel dilué (DRVVT). Résultat à interpréter par comparaison avec un **plasma normal de référence**.

2. VÉRIFIER QU'IL S'AGIT D'UNE ACTIVITÉ INHIBITRICE VRAIE

Mélange du plasma du malade avec un pool de plasmas de donneurs sains : **absence de correction** d'allongement du TCA (l'allongement par déficit d'un facteur de coagulation est au contraire corrigé par l'apport des plasmas sains).

3. CONFIRMER LA DÉPENDANCE DES ANTIPHOSPHOLIPIDE

Correction par adjonction des phospholipides = caractérisation de l'APL.

4. EXCLUSION D'AUTRES COAGULOPATHIES

Notamment anticorps antifacteur VIII.

5. OBLIGATOIRE

Faire un contrôle 6-8 semaines après : l'anticoagulant lupique est **toujours** persistant dans le SAPL, et transitoire dans les causes bénignes d'anticoagulant circulant.

6. SI ANTICOAGULANT STABLE CONFIRMÉ

Risque de thrombose (supérieur à celui des anticardiolipides seuls).

B. Tests immunologiques

1. AUTO-ANTICORPS ANTICARDIOLIPIDE (OU ANTICARDIOLIPINE) (ACL)

- **Détection** par ELISA standardisé : apport exogène de β2GPI*.
- Sérum dilué au 1/100 ou au 1/50.
- **Résultats** exprimés en unités arbitraires d'ACL (IgG ou IgM), en référence aux témoins internationaux Harris.

2. ANTICORPS ANTI-B2GPI

- Ne le rechercher que si dissociation : clinique positive, biologie négative ou douteuse, donc quand clinique fortement évocatrice mais avec :
  - ACL et anticoagulant circulant de type lupique, **négatif** ;
  - ou ACL IgG faiblement positifs, et strictement isolés ;
  - ou ACL IgM isolés.
- Détection :
  - ELISA avec β2GPI **humaine** (et non bovine), sur plaques spéciales ;
  - résultats en unités arbitraires ;
  - identification de l'isotype IgM ou IgG des anticorps.

3. AUTRES

- Anticorps antimitochondrie de type M5 : immunofluorescence indirecte sur coupe d'organe (rein) ; rarement positif, associé au « lupus anticoagulant » dans 1/10 cas de SAPL primaire.
- Test VDRL positif : sérologie syphilitique dissociée (TPHA négatif) : détection d'anticorps dirigés contre la cardiolipine contenue dans le test VDRL.
- Divers autres, voir chapitre 27, Pathologies auto-immunes, p. 248-251.

C. Interprétation : biologie et risque thrombotique

1. RISQUE ÉLEVÉ SI PERSISTANCE AU CONTRÔLE À 6 SEMAINES

- D'un anticoagulant circulant de type lupique.
- Ou d'anticorps anticardiolipine de classe **IgG à taux élevés**.
- Ou d'anticorps anticardiolipine associés à des anti-β2GPI.

Mais au cours de la grossesse, tout ACL même isolé ou tout anti-β2GPI isolé appartenant ou non à la classe des IgM doit être considéré comme potentiellement pathogène.

* GPI = chiffre **un** romain.

2. MOINDRE RISQUE

- Faible taux d'ACL de la classe des IgG ou IgM,tous taux, isolés (sans anti-β2GPI ni anticoagulant lupique).

3. BÉNIN SI ANTICARDIOLIPIDES OU ANTICOAGULANT LUPIQUE TRANSITOIRES

- Disparition à la guérison de la maladie infectieuse ou à l'arrêt du médicament qui les ont induits.

4. TOUJOURS RECHERCHER LES AUTRES CAUSES DE THROMBOPHILIE

- Génétiques ou acquises : œstroprogestatifs, immobilisation, déficit en protéine de la coagulation... qui sont par ailleurs des **facteurs aggravants de la survenue des thromboses** s'ils s'ajoutent au SAPL.

III. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Anticorps anticardiolipine asymptomatiques

Chercher :

1. MALADIE AUTO-IMMUNE NON LUPIQUE

Polyarthrite rhumatoïde, maladie de Horton, sclérose en plaques, maladie de Behcet, syndrome de Gougerot-Sjögren, thyroïdite...

2. MALADIE INFECTIEUSE

- Bactérienne (syphilis, chlamydiose, leptospirose, BK, mycoplasme, endocardite infectieuse...).
- **Virale** (hépatite A, B, C, HIV, EBV, CMV, parvovirus, B19, adénovirus), **parasitaire** : toxoplasmose, paludisme, trypanosomose : souvent anticorps de la classe **IgM et transitoire,** disparaissant après guérison de l'infection en cause, si elle est curable...

3. INDUITS PAR LES MÉDICAMENTS

- Ont été supectés : pénicilline, streptomycine, quinines, hydantoïne, hydro-chlorothiazide (Ésidrex®), éthosuximide (Zarontine®), bêtabloquants, œstroprogestatifs, interféron-alpha, procaïnamide et d'autres inducteurs de lupus (voir aussi chapitre 4, p. 51-52).

4. TOXIQUE

- Alcoolisme chronique.

5. CARACTÉRISTIQUES COMMUNES

- **Ils sont β2GPI-indépendants (négativité des anti-β2GPI).**

- **Nécessitent une surveillance** et la recherche d'anticorps antinucléaires, d'anti-SSA, et des dosages répétés des antiphospholipides ; ajouter échographie fœtale mensuelle si grossesse.
- À part : ACL et cancers profonds ou hémopathies : fort risque d'accidents thrombotiques (d'origine multifactorielle).

IV. RELATION APL-ATHÉROMATOSE

- SAPL aggrave les lésions athéromateuses.
- Pourrait être responsable du risque athérogène bien connu dans le LED.
- Donc, ces malades **doivent traiter/prévenir absolument leurs autres facteurs athérogènes**.
- **Utilité des statines** : à discuter car outre son action hypolipémiante, la fluvastatine bloque *in vitro* l'activation endothéliale induite par des anticorps anti-β2GPI et serait antiathérogène.

V. PATHOGÉNIE

Voir chapitre 27, « Pathologies auto-immunes », p. 247-251.

VI. TRAITEMENT
(HORS PROGRAMME, À CONNAÎTRE POUR HIÉRARCHISER LES SIGNES)

A. Accidents thrombotiques aigus

- Héparine (à doses curatives) relayée par les AVK : INR à maintenir, entre 2 et 3 (risque thrombotique si INR < 2 ou lors de l'arrêt des AVK, risque de complication hémorragique si INR ≥ 4). Attention : la fiabilité de l'INR chez les malades ayant un anticoagulant lupique très fort est discutée. Durée du traitement : prolongée tant que persiste l'APL.
- Corticothérapie : uniquement si LED associé et en évolution ou si thrombopénie sévère augmentant le risque hémorragique.

B. Complications obstétricales

- Avortements à répétition : mener la grossesse sous antiagrégants : salicylés ≃ 100 mg/j, arrêt 3 semaines avant le terme.
- En cas d'échec : associer **héparine de bas poids moléculaire (HBPM) aux salicylés**.
- Ou héparines de bas poids moléculaire **et** salicylés en 1[re] intention selon l'urgence et les résultats de la surveillance échographique.

- **Corticoïdes** : seulement si LED concomitant évolutif ; bonne tolérance générale pendant la grossesse, mais surveiller et prévenir les risques de diabète gestationnel et d'ostéoporose, de pré-éclampsie, de rupture prématurée des membranes.

C. Prévention hors grossesse

- Antiagrégant si antiphospholipide stable : certains auteurs ne traitent pas un antiphospholipide qui n'a jamais donné lieu à des manifestations cliniques.

D. Autres traitements

- Immunoglobulines IV : forme sévère, rebelle ou complications hémorragiques associées ou complications obstétricales résistantes à aspirine + héparines de bas poids moléculaire.

E. Syndrome catastrophique des APL

- Anticoagulant à dose curative, corticothérapie, **échanges plasmatiques** et/ou immunoglobulines IV. Surtout : reconnaissance et surveillance « armée » en cas de facteur favorisant : infection, période d'arrêt des AVK, intervention chirurgicale, même simple biopsie ; dans ces cas renforcer la surveillance du malade et de sa coagulation.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- LOCKSHIN M.D. *et al.*, « Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome », *Arthritis Rheum.*, février 2000, 43 (2) : 440-3.
- GREAVES M. *et al.*, « Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome », *Br. J. Haematol.*, juin 2000, 109 (4) : 704-15.

CHAPITRE 6 ➤ SARCOÏDOSE *(SARCOÏDOSIS)* OU MALADIE DE BESNIER-BOECK-SHAUMANN (BBS)

Question 124
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

G. Devouassoux, Grenoble

- **TRANSVERSALE** : granulome sarcoïdosique possible dans **n'importe quel tissu.**
- La sarcoïdose concerne donc chaque spécialité, même la psychiatrie.
- Mais ne parler de sarcoïdose que **le cliché pulmonaire à la main** (positif : 8/10 cas).
- À lui tout seul il fait surgir la question dans 1/3 cas (découverte fortuite).
- La sarcoïdose est donc d'abord l'affaire du pneumologue mais il devra chercher les autres localisations.
- D'autant qu'elles aident au diagnostic et que certaines sont graves.

I. DIAGNOSTIC

A. Sarcoïdose médiastino-pulmonaire

1. ASYMPTOMATIQUE : 9/10 CAS

- Inconstant : (1/10) toux sèche et/ou dyspnée d'effort (jamais d'hippocratisme digital).
- Auscultation normale sauf au stade de fibrose irréversible avec dyspnée.

2. RADIO PULMONAIRE

- Stade I
- **Adénopathies médiastinales** : hilaires, symétriques, volumineuses (paquet polycyclique droit et/ou gauche de 5/5 cm) mais jamais compressive (sauf exception).
- Parenchyme pulmonaire normal : **pas de pneumopathie**.
- Régression spontanée en 3 à 18 mois dans 7/10 cas.

■ Stade II

- Les mêmes adénopathies.
- Avec **pneumopathie interstitielle réticulo-nodulaire et/ou nodulaire** : champ supérieur, moyen ; extension contrastant avec la clinique normale.
- Attention : parfois aspect de lâcher de ballon pseudo-métastatique.
- Aussi : opacités en verre dépoli (scanner).
- Pleurésie exceptionnelle (≤ 1 %).
- Régression spontanée : 5/10 cas.

■ Stade III

- **Pas d'adénopathie**.
- Mais **: pneumopathie interstitielle diffuse isolée**.
- Évolution progressive vers la **fibrose,** délai variable : mois ou années.
- Régression spontanée : 3/10 cas seulement.

■ Stade IV

- **Toujours** : **dyspnée** et **EFR perturbées**.
- **Opacités rétractiles** pseudo-tumorales.
- Prédominance sus-hilaire.
- Emphysème des bases.
- Jamais de régression spontanée.
- Réponse au traitement : variable.

À noter : par convention : type 0 = sarcoïdose sans aucune atteinte médiastino-pulmonaire.

3. SCANNER

- Pour détecter et suivre l'évolution spontanée et sous traitement de l'atteinte parenchymateuse souvent invisible ou douteuse sur radiographies simples.
- **Multi-micronodules** diffus mais à prédominance sous-pleurale, septale (images en chapelet) et péri-bronchovasculaire.

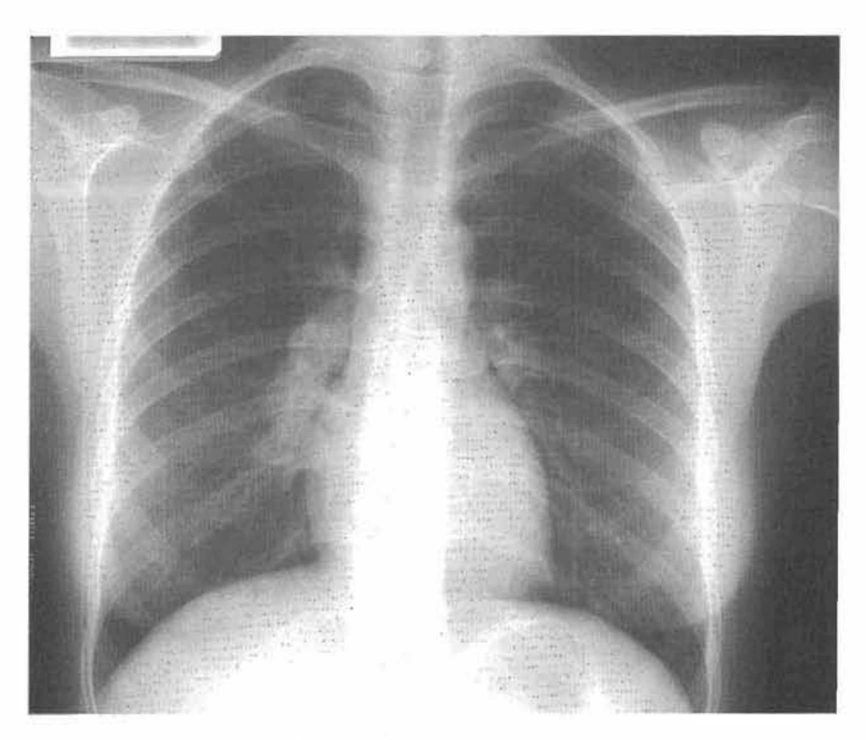


Figure 1. Sarcoïdose stade I

Radiographie pulmonaire de face montrant une hypertrophie ganglionnaire médiastinale hilaire, volumineuse et non compressive, compatible avec une sarcoïdose médiastino-pulmonaire de stade I.

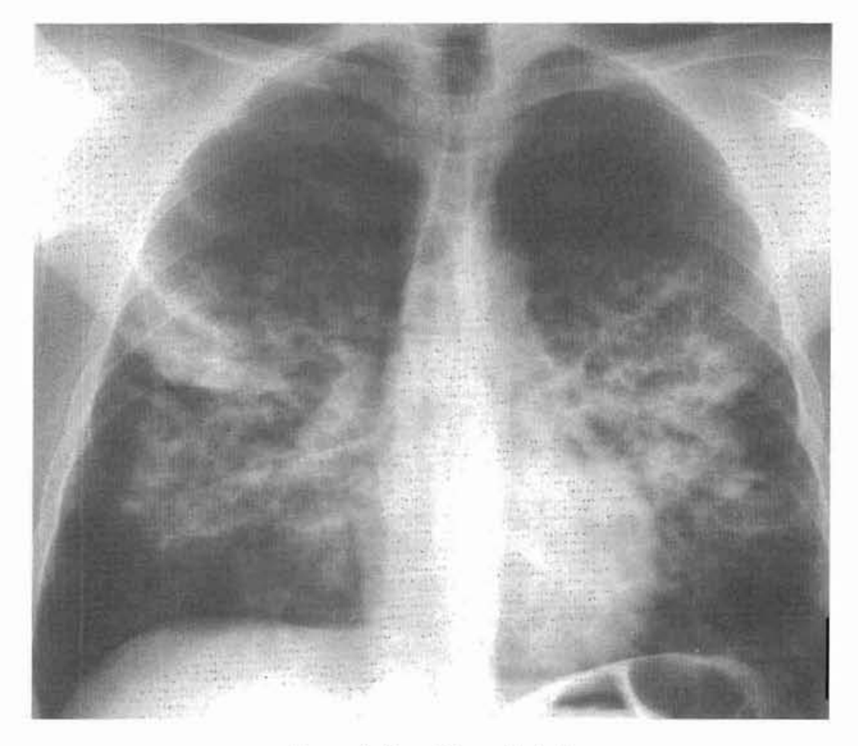


Figure 2. Sarcoïdose stade II

Radiographie pulmonaire de face montrant une infiltration pulmonaire bilatérale et symétrique, prédominante dans les régions moyennes et supérieures des deux champs pulmonaires et des adénopathies médiastino-hilaires. L'ensemble est compatible avec une sarcoïdose médiastino-pulmonaire de stade II.



Figure 3. Sarcoïdose stade IV

Radiographie pulmonaire de face montrant une infiltration pulmonaire diffuse, bilatérale et symétrique. Il existe une attraction supérieure des hiles, qui suggère la présence d'un processus fibrosant, compatible avec une sarcoïdose médiastino-pulmaire évoluée, de stade IV.

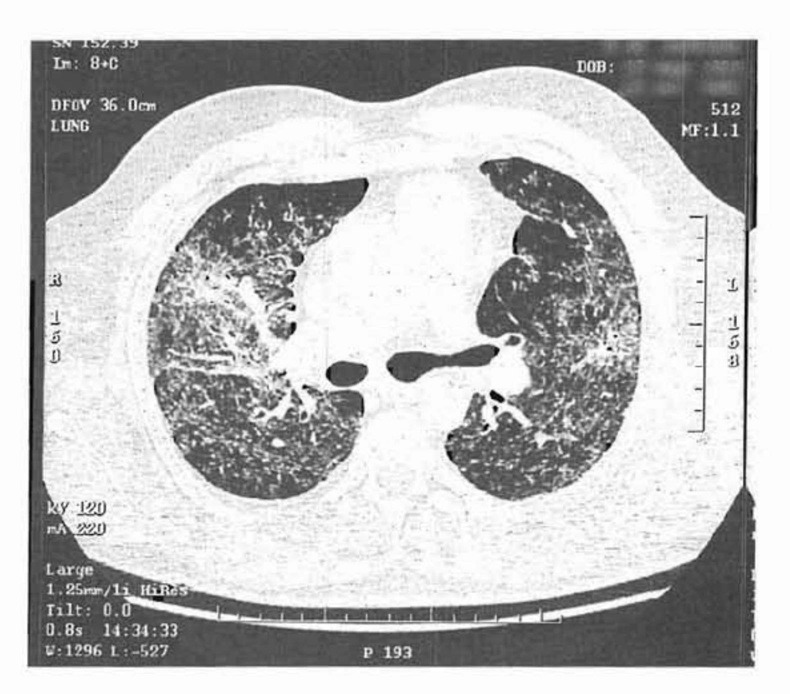


Figure 4. Sarcoïdose stade IV

Coupe parenchymateuse pulmonaire d'un tomodensitométrie thoracique, réalisée en mode haute résolution (TDM HR), révélant la présence d'un processus infiltratif diffus bilatéral et symétrique, chez un patient porteur d'une sarcoïdose pulmonaire.

4. FIBROSCOPIE

- Pour lavage bronchique et/ou biopsie.
- **Lavage :** lymphocytose importante 20 à 40 % (lymphocytose normale 10 à 15 %).
- T CD4 surtout (9/10 cas), rarement T CD8.
- T CD4 SANS le marqueur de homing muqueux CD130.
- **Donc si CD4/CD8 > 3 et CD 130/CD4 < 0.31 : sarcoïdose certaine : sensible : 0,95 et très spécifique : 0,97.**
- Muqueuse bronchique macroscopiquement saine ; **biopsier un éperon bronchique :** granulome typique.
- Biopsie trans-bronchique d'un ganglion hilaire : histologie typique obtenue dans 60 %.

5. MÉDIASTINOSCOPIE

- Pour ganglions médiastinaux fréquemment atteints.

6. BIOPSIE CHIRURGICALE

Pulmonaire ou médiastinale **très rarement nécessaire.**

B. Baisse d'état général et/ou fièvre au long cours inexpliquée

- Cliché pulmonaire et IDR à la tuberculine (en général négative).
- Mais ne pas écarter la sarcoïdose si cliché normal et/ou intradermo positive.
- CRP généralement peu élevée dans sarcoïdose (CRP < 15 mg/L).
- Importante baisse d'état général : possible dans sarcoïdose viscérale grave.

C. Sarcoïdose extra-thoracique

1. GANGLIONS SUPERFICIELS

- Petits, mobiles, fermes, indolores, prédominant à la base du cou, aux coudes : biopsie facile et rentable (dans 9/10 biopsies).

2. PEAU

- Lésions spécifiques : **les biopsier** : **sarcoïdes** :
  - en petits ou gros nodules, ou en placard (**lupus pernio**) ;
  - brun/violacés, asymptomatiques ;
  - face et tronc, parfois sur cicatrices, pseudo lichen ou sarcoïdes annulaires très rares ;
  - biopsie : granulome typique.
- Lésions non spécifiques : **ne pas les biopsier** : **érythème noueux** :
  - femmes jeunes (5/6) nouures violacées des membres inférieurs, dans sarcoïdose débutante, aiguë, fébrile, avec arthralgies (**syn-**

drome de Löfgren = érythème noueux fébrile avec adénopathies médiastinales et anergie tuberculinique).

3. **ŒIL : 1/5 CAS**
   - Uvéite antérieure (iridocyclite) : risque d'opacités cristalliniennes.
   - **Syndrome d'Heerford** = uvéite + parotidite + paralysie faciale périphérique + fièvre.
   - Choriorétinites (uvéite postérieure) exceptionnelle mais si nodule près de macula = risque de cécité.

4. **FOIE/RATE : 1/10 CAS**
   - Volume augmenté sans atteinte fonctionnelle ni cytolyse : biopsie hépatique : très sensible mais non spécifique donc à éviter.

5. **GLANDES SALIVAIRES : 1/10 CAS**
   - Gonflements sans sécheresse ni douleur : biopsie de glandes salivaires accessoires (labiales) envahies par granulome, même dans 1/2 cas sans signe salivaire : donc biopsie très facile et rentable.

6. **OSTÉO-ARTICULAIRE**
   - **Aiguë**, inaugurale, surtout femme jeune avec érythème noueux : arthralgies/arthrites symétriques, migratrices, additives, de chevilles et/ou genoux et/ou poignets et/ou coudes ; possible tendinites : chercher d'autres localisations sarcoïdosiques.
   - **Chronique** : à tout moment de la sarcoïdose ; oligo/monoarhrite des membres inférieurs, peu inflammatoire, **biopsie synoviale** pour exclure tuberculose et autres causes infectieuses.
   - **Géode des doigts** asymptomatique mais atteinte de la peau de la main (œdème spongieux rougeâtre) souvent associée ; phalanges distales : géode grillagée ou non, soulevant la corticale ou non, avec réaction périostée ou non ; tête de métacarpien idem ; ailleurs (gros os) : géode à l'emporte-pièce (type myélome) possible.

7. **NEURO-MUSCULAIRE PÉRIPHÉRIQUE**
   - Paralysie faciale périphérique ; atteinte d'un ou de plusieurs nerfs crâniens mais avec d'autres atteintes neurologiques.
   - Neuropathie sensitivo-motrice : mono névrite cubitale, SPE...
   - Polynévrite sensitivomotrice des membres inférieurs : chercher autre localisation biopsiable.
   - Muscles : granulome typique dans 1/2 cas, asymptomatique sauf rare déficit musculaire progressif des ceintures, CPK peu élevées, très rare myosite clinique.

8. NÉVRAXE

- Très rare (< 1/100 cas) très déroutant (parfois psychiatrique) grave : troubles de l'humeur : euphorie ou troubles cognitifs jusqu'à démence ; crises comitiales ; aspect pseudo-tumoral = syndrome neurologique en foyer dépendant de la localisation : hémisphères cérébraux, cervelet, tronc cérébral, très rarement moelle cervicale.
- Méningite lymphocytaire chronique d'accompagnement.
- Diabète insipide : voir ci-dessous.

9. CŒUR

- Asymptomatique (sauf exception) mais risque (très rare) de mort subite.
- Exceptionnellement : trouble du rythme, insuffisance cardiaque chronique.
- Donc : ECG systématique dans toute sarcoïdose ou suspicion de sarcoïdose.
- Trouble de conduction : bloc de branches, BAV, trouble du rythme ventriculaire.
- Trouble de repolarisation et/ou pseudo nécrose.
- Échographie : dyskinésie, cardiomyopathie non obstructive, septa brillants, hétérogènes.

10. REIN

- **Polyurie** : diabète insipide (sarcoïdose hypotalamo-hypophysaire).
- **Ou polyurie par hypercalciurie** avec ou sans hypercalcémie (non osseuses : vitamine D produite par granulome) valeur diagnostique et pronostique ; régresse sous corticoïdes, grave car lithiases, néphrocalcinose, pyélonéphrites : **ne jamais ajouter calcium-vitamine D à la corticothérapie des sarcoïdoses !!!**
- Très rare mais grave : glomérulonéphrite extra-membraneuse rebelle.
- Fréquent granulome rénal totalement asymptomatique : 1/4 cas de sarcoïdose.

11. ORL

- Muqueuse nasale : souvent asymptomatique mais biopsiable.
- Parfois associée à atteinte laryngée : extension d'une atteinte nasale, possible risque mortel par suffocation imposant la prévention par corticothérapie et même parfois trachéotomie...

II. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- Anergie tuberculinique : 75 % des cas ont une IDR négative.
- Lymphopénie sanguine modérée : fréquente.
- Hyperéosinophilie : modérée et rare.

- VS peu augmentée, CRP peu élevée (10 à 15 mg/L).
- Hypercalcémie 1/10 cas, hypercalciurie 1/3 cas (intérêt pour diagnostic et suivi).
- Augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : hyperproduction par les cellules du granulome : 1/2 cas ; utile pour diagnostic et suivi, mais peu spécifique.
- Pas d'auto-anticorps sauf facteurs rhumatoïdes 1/10 cas.
- **Histologie** : granulome épithélioïde avec cellules géantes sans nécrose caséeuse (voir figure 27, cahier couleur et immunopathologie p. 76).

III. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

A. La tuberculose : en sa faveur :

- IDR : réaction tuberculinique fortement positive ou phlycténulaire (sauf exception) mais anergie tuberculinique (inconstante) dans la sarcoïdose.
- Granulome centré **sur caséum** (pas tous) mais granulome non nécrotique (pas de caséum) dans sarcoïdose.
- Possibilité d'association des deux maladies ?
- **Dans chaque cas de suspicion de sarcoïdose faire aussi plusieurs recherches de BK, même si la tuberculose est très peu probable.**
- Car on aggrave une tuberculose sous corticoïdes donnés par erreur pour une sarcoïdose.

B. Lymphome hodgkinien et non hodgkinien, adénopathie tumorale métastatique

Biopsie indispensable.

C. Pneumopathie interstitielle diffuse (voir chapitre 8, p. 87-98)

D. Granulomatose systémique infectieuse

Mycotique ou parasitaire, immuno-allergique, bérylliose, médicamenteuse ou inflammatoire (maladie de Crohn...).

E. Érythème noueux d'autre origine

Infection streptococcique, médicament, mais 1/2 cas = idiopathique.

IV. DIAGNOSTIC D'ÉVOLUTIVITÉ

A. Évolution bénigne de pronostic très favorable dans 8/10 cas

B. Pronostic

1. SIGNES FAVORABLES

- Début aigu, début avant 40 ans.
- Particulièrement le syndrome de Löfgren.
- Radiologie de type I : régression spontanée dans les 5 ans (7/10 cas, contre seulement 3/10 cas en type III).

2. SIGNES DÉFAVORABLES

- Âge de début > 60 ans, origine ethnique africaine ou afro-américaine.
- Forme chronique évoluant depuis plus de 2 ans.
- Radiologie de type III ou certaines lésions extra-thoraciques (ci-avant).

C. Profils évolutifs

- Médiastino-pulmonaire :
  - évolution aiguë : rapidement favorable sans traitement, disparition complète des signes cliniques radiologiques (rechute ?) ;
  - évolution chronique (> 2 ans) :
    - soit chronique stable : à surveiller,
    - soit chronique progressive : perturbation respiratoire (fibrose irréversible, insuffisance respiratoire chronique).
- Lésions extra-respiratoires : mêmes profils possibles.
- Mortalité : 5 % **: surtout insuffisance respiratoire chronique** avec ou sans cœur pulmonaire chronique ; hémoptysies ; greffe aspergillaire ; rares : localisations cardiaques primitives, hypercalcémie, atteinte du névraxe.

V. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES (POUR HIÉRARCHISER)

A. Corticoïdes

- Corticoïdes 1 mg/kg d'urgence dans hypercalcémie ou atteintes **myocardique, oculaire postérieure, du névraxe, du rein ou importante baisse d'état général**.
- Pratiquement toujours si sarcoïdose médiastinopulmonaire avec amputation > 40 % de la capacité vitale.
- À l'opposé **jamais** de corticothérapie dans sarcoïdose médiastino-pulmonaire type I isolée, **ni** dans le Löfgren.

- Corticothérapie locale pour uvéite et atteinte cutanée spécifique.
- Corticothérapie inhalée : en cours d'évaluation dans forme médiastino-pulmonaire ou ORL.
- Indications difficiles de corticothérapie = sarcoïdose médiastino-pulmonaire II ou III ; traiter selon l'évolution de la maladie d'après le suivi, clinique, radiologie et EFR.

B. Autres traitements

- **Plaquenil** pour sarcoïdoses cutanées surtout.
- Immunosuppresseurs à réserver aux formes très graves et/ou rebelles à la corticothérapie et/ou à des patients qui ont des effets secondaires graves de cette dernière : **méthotrexate, azathioprine, chlorambucil, ciclosporine** tous en cours d'évaluation.

VI. PATHOGÉNIE

Inconnue mais :

A. Facteurs génétiques

- Concordance augmentée chez vrais jumeaux.
- Fréquence variable selon les ethnies : 14 noirs pour 1 blanc aux États-Unis.

B. Environnement

Rôle soupçonné, pas démontré.

C. Immunopathologie

Activation chronique forte des macrophages, probablement par antigène ou auto-antigéne thymo-dépendant ; macrophages activés en cellules épithélioïdes ; elles fusionnent en cellules géantes multinucléées, donc granulome comme tuberculose mais sans nécrose (donc pas de caséum et ne s'excave pas) ; lymphocytes T CD4 **actifs** dans le granulome, **inhibés** dans les tissus sains (anergie) ; granulome peu agressif sur tissu environnant (foie ou muscles souvent envahis mais enzymes normaux), sauf si structure tissulaire peu à peu perturbée ; cicatrisation fibreuse spontanée, longue mais fréquente.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- Valeyre D., « Sarcoïdose », *Rev. Prat.*, 2002, 52 : 1465-71.
- Bensiali A., Didier A., « Sarcoïdose. Diagnostic, évolution, traitement », *Rev. Prat.*, 1999, 49 : 1227-32.

CHAPITRE 7 ➤ SCLÉROSE EN PLAQUES (SEP)

MULTIPLE SCLEROSIS. ARGUMENTER L'ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE ; PLANIFIER LE SUIVI DU PATIENT ; PRISE EN CHARGE

Question 125
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

B. Fontaine, Paris-Salpêtrière

- Expression polymorphe : plaques disséminées dans le névraxe.
- Dissémination caractéristique dans le temps (au fil des poussées) et l'espace (diverses localisations successivement).
- Maladie handicapante, (handicap variable d'un cas à l'autre) mais pas mortelle.
- Pas de bon marqueur diagnostique, donc diagnostic sur faisceau d'arguments.
- Aucun marqueur pronostique : impossible de prévoir le pronostic dans un cas donné.
- Traitement : des poussées = forte corticothérapie brève IV ; de fond : immunomodulateurs ou immunosuppresseurs.
- Suivi : selon handicap donc l'évaluer ; traiter les symptômes (spasticité, douleurs, troubles génito-sphinctériens...) ; dépister les complications (escarres, rétractions, infections...).

I. DIAGNOSTIC AU DÉBUT

- Femme = 2/3 cas, la trentaine ; SEP = maladie neurologique chronique la plus fréquente chez adulte jeune (1/1 000). On estime que la SEP touche 60 000 personnes en France.
- **Début monosymptomatique : 1/2 cas.**

A. Symptôme(s)

Selon localisation des plaques :

1. DÉFICIT MOTEUR (40 %)

- Installation rapidement progressive (2-5 jours) de monoparésie ou paraparésie asymétrique.
- Intensité variable d'un cas à l'autre : de simple fatigabilité d'effort à paralysie vraie.

- Examen neurologique : **syndrome pyramidal** (n'est parfois visible qu'à l'effort).

2. SIGNES SENSITIFS (20 %)

- **Atteinte cordonale postérieure** : paresthésies d'installation rapidement progressive (quelques jours) avec dyesthésies (sensations de ruissellement d'eau, d'étau, de striction...), signe de Lhermitte ; examen : ataxie proprioceptive donc troubles de l'équilibre et maladresse pour manipuler les petits objets, hypoesthésie, hypopallesthésie.
- Atteinte des voies spinothalamiques plus rare : sensation de brûlures ou de froid, douleurs...

3. NÉVRITE OPTIQUE RÉTROBULBAIRE (20 %)

- **Baisse d'acuité visuelle** installée en 2/5 jours.
- Souvent précédée et accompagnée de **douleur rétro-orbitaire** accrue par mobilisation des globes oculaires (8/10 cas).
- Intensité de la baisse d'acuité visuelle variable d'un cas à l'autre ; perception de contrastes et couleurs (rouge-vert) diminuée. Unique signe clinique objectif : à l'éclairage pupillaire : constriction coté sain, dilatation paradoxale côté atteint = signe de Marcus Gunn ; fond d'œil normal (9/10 cas) ou œdème papillaire (neuropapillite).
- **Récupération complète dans 80 % des cas,** mais, les semaines suivantes, apparition de pâleur papillaire et persistance d'un phénomène d'Uthoff (chute transitoire d'acuité visuelle à l'effort, à l'hyperthermie).

4. DIPLOPIE (15 %)

- En général par atteinte du VI ou par ophtalmoplégie internucléaire : (regard latéral : nystagmus de l'œil en abduction, limitation de l'adduction de l'œil controlatéral, respect de la convergence) ; atteinte du III rare et souvent incomplète.

5. AUTRES SIGNES NEUROLOGIQUES (5 %)

- Nerfs crâniens : **VII** : paralysie faciale périphérique ou myokymies faciales ; **V** : névralgie ou hypoesthésie trigéminale.
- **Signes vestibulaires** : vertige aigu ou sensation de déséquilibre, syndrome vestibulaire dysharmonieux.
- **Syndrome cérébelleux** statique ou cinétique, dysarthrie.
- **Troubles génito-sphinctériens** : impériosité mictionelle, rétention voire incontinence, impuissance, insensibilité vaginale, constipation voire incontinence fécale.

B. Bilan après 5 ans d'évolution

1. FATIGUE QUASI-CONSTANTE

- Handicap principal d'après la majorité des malades ; dissociée de l'extension des atteintes neurologiques.

2. ATTEINTE DE PLUSIEURS FONCTIONS DANS PLUS DE 90 % DES CAS

- Signes pyramidaux : 85 % des cas, sensitifs : 80 % des cas, cérébelleux : dans 70 % des cas, du tronc cérébral ou du nerf optique ou troubles génito-sphinctériens dans plus de 50 % des cas. **En outre, troubles cognitifs** dans 50 % des cas (troubles de l'attention et de la concentration responsables de difficultés mnésiques) ; troubles émotionnels (labilité, indifférence).

C. Principes diagnostiques

- Diagnostic difficile et lourd de conséquences ; pas de test de certitude, donc diagnostic impérativement validé par neurologue expérimenté.
- Critères diagnostiques.

  Principes :

  a. Vérifier qu'il n'y a pas de meilleure explication que la SEP aux symptômes et signes neurologiques du patient. Exemples : 1) si symptômes et signes neurologiques évocateurs d'une affection de la moelle épinière : **IRM médullaire impérative** pour chercher une affection compressive ; 2) si signes associés évocateurs de maladie(s) systémique(s) : **tests biologiques impératifs** pour les mettre en évidence (sarcoïdose, lupus...).

     ATTENTION : la SEP ne donne jamais de syndrome inflammatoire biologique ; s'il y en a un, chercher autre chose.

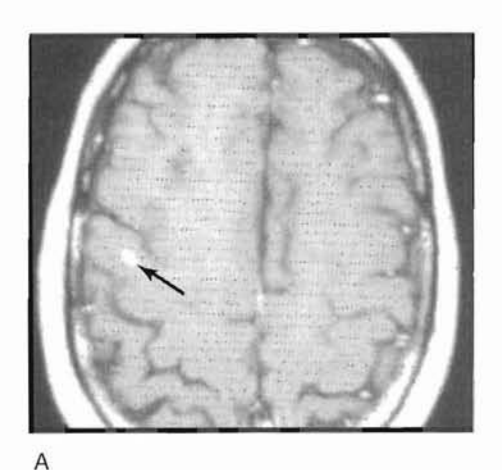
  b. Vérifier qu'il n'y a pas eu d'infection ou de vaccination dans les semaines précédant l'installation des signes neurologiques (discuter alors l'encéphalomyélite aiguë disséminée).

  c. **Il est nécessaire au diagnostic de démontrer que** :
     - la SEP suspectée est bien une **affection chronique** : « dissémination dans le temps »,
     - la SEP suspectée évolue par **poussée(s) :** apparition de nouveaux symptômes et signes neurologiques ou aggravation franche de signes neurologiques préexistants durant plus de 24 heures, séparés d'un mois au moins de la poussée précédente (mais si fièvre ou infection = pseudo-poussée),
     - la SEP suspectée **progresse : progression** = accumulation progressive de symptômes et signes neurologiques (qui ne régressent pas) sur au moins six mois,
       - si SEP évoluant par poussées, **deux poussées** (ou plus) ayant conduit à des signes neurologiques documentés par examen neurologique **affirment la dissémination dans le temps**. Si SEP évoluant

de façon progressive, la **progression doit avoir duré au moins un an**,

– si évolution dans le temps impossible à affirmer sur histoire clinique seule : comparer deux IRM cérébrales séparées par au moins 3 mois ; exiger apparition d'une nouvelle lésion au moins trois mois après un premier épisode neurologique : ou lésion prenant le gadolinium (rupture de la barrière hémato-encéphalique) sur séquences pondérées en T1, ou nouvelle lésion en hypersignal T2, différente de celle qui a causé les symptômes initiaux,

- la SEP suspectée **touche plusieurs régions du système nerveux central (multi-loculisation)** ; possible démonstration par le seul examen clinique : exemple : patient avec névrite optique et syndrome pyramidal réflexe des membres inférieurs : donc à la fois atteinte du nerf optique et de la moelle épinière,
- **mais l'IRM cérébrale est l'examen complémentaire le plus sensible** (anormale 90/100 SEP définies), pour affirmer la dissémination dans l'espace de la SEP ; IRM médullaire : même intérêt, mais sensibilité moindre. Plaques : hyposignal T1 et hyper-signal T2 ; bien limitées, à distribution plutôt asymétrique ; localisation préférentielle : substance blanche périventriculaire, sus- et sous-tentorielle, parfois lésions ovoïdes à grand axe perpendiculaire à l'axe du cerveau, parfois plages volontiers localisées au niveau des cornes ventriculaires occipitales,





A B

Figure 1. IRM cérébrale et SEP

A : séquence pondérée en T1 avec injection de gadolinium. Rupture de la barrière hémato-encéphalique (flèche).

B : séquence pondérée en T2. Hyper-signaux péri-ventriculaires.

- potentiels évoqués visuels, auditifs, somesthésiques et moteurs : deux SEULS intérêts : si doute sur l'organicité de symptômes neurologiques ou pour affirmer la multi-localisation ; ou la diffusion dans l'espace de SEP si examen clinique et IRM cérébrale non concluants : exemple : SEP médullaire d'évolution progressive mais à IRM cérébrale souvent normale : des PEV anormaux démontrent la multilocalisation (atteinte du nerf optique). La SEP provoque un allongement des temps de conduction (démyélinisation) avec respect des amplitudes (absence d'atteinte axonale),
- liquide céphalo-rachidien (LCR) : surtout utile dans formes progressives ; son caractère inflammatoire est une autre façon d'affirmer le

caractère diffus de la maladie. Dans 1/2 cas : hyperprotéinorachie (inflammation) modérée (0,5 à 1 g/L) et/ou méningite (5 à 20 lymphocytes/mm^3). Surtout électrophorèse du LCR : dans 7/10 cas, gammaglobulines plus élevées que dans le sang (plus de 20 %) donc synthèse intra-thécale d'immunoglobulines (non spécifique de la SEP) ; presque toujours (90 % des cas) bandes oligoclonales (immunofixation ou mieux immunoélectrofocalisation, plus sensible).

II. ARGUMENTATION DE L'ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE ET PLANIFICATION DU SUIVI

A. Le traitement des poussées

1. RECHERCHER UNE INFECTION POUR LA TRAITER

Température corporelle ; si élevée et pas d'éléments d'orientation : NFS-VS et ECBU ; si atteinte neurologique vésico-sphinctérienne : infections urinaires fréquentes et pauci-symptomatiques. **Traiter une infection, même urinaire, avant toute corticothérapie**.

2. CORTICOTHÉRAPIE PAR VOIE INTRA-VEINEUSE EN HOSPITALISATION (HOSPITALISATION DE JOUR POSSIBLE)

- Méthylprednisolone (Solumédrol®) 1 g/jour pendant trois jours avec surveillance (pouls, tension artérielle) et régime pour la durée du traitement (sans sel, pas de sucres rapides, avec potassium et anti-acides) ; la corticothérapie diminue la durée des poussées et accélère la récupération. Mais pas d'effet sur histoire naturelle de la SEP.

3. REPOS

Arrêt de travail de 8 à 15 jours ou plus en poussée.

B. Traitements de fond

Les traitements disponibles aujourd'hui **modifient l'histoire naturelle de la maladie** en **ralentissant son évolution, mais ne la bloquent pas**.

1. ÉVALUER POUR DÉCIDER DU TRAITEMENT DE FOND

- **Évolutivité** de la SEP (nombre de poussées par an, accroissement des incapacités et/ou du handicap mesuré sur six mois à un an).
- **Type évolutif de la SEP** :
  - **forme rémittente :** succession de poussées régressant plus ou moins (séquelles ou non) : **85 % des SEP débutent sur un mode rémittent**, la moitié d'entre elles évoluant vers une forme secondairement progressive. C'est parmi les formes rémittentes pures que l'on trouve les **formes bénignes** (voir paragraphe suivant) ;

- **forme secondairement progressive** : a débuté par des poussées puis a évolué de façon progressive (avec ou non des poussées surajoutées) ;
- **forme progressive d'emblée** (environ 15 % des cas) : début en général plus tardif (40 ans) et s'accompagne plus volontiers d'un handicap ;
- **forme progressive avec poussées** rare (moins de 5 %).

- **Sévérité de la SEP :** mesure par échelle « *Extended Disability Scale Score* » dite aussi « échelle EDSS » ou « échelle de Kurtzke ». Échelle de 10, graduée en demi-points, 0 étant l'état normal et 10 la mort. De 0 à 3,5, c'est une échelle de déficience reposant sur les données de l'examen neurologique. De 4,0 à 6,5, c'est une échelle d'incapacité (la marche). De 6,5 à 10, il s'agit d'une échelle de handicap. Les 3/4 des patients ont un handicap au bout de 10 ans d'évolution (déplacement, vie professionnelle, familiale), le reste n'a pas d'incapacité suffisamment importante pour conduire à un handicap (formes **bénignes** de SEP). Et surtout : **pas de marqueur pronostique,** dans un cas donné de SEP, donc **pronostic individuel impossible dans la SEP**.

2. INDICATIONS DU TRAITEMENT DE FOND

- **Formes rémittentes** (plus de deux ou trois poussées dans les deux dernières années) et ambulatoires :
  - **béta-interférons** :
    - béta-interférons 1b : Bétaféron® (une injection SC tous les deux jours)
    - béta-interférons 1a : Rebif® (trois injections SC par semaine), Avonex® (une injection IM par semaine),
    - les béta-interférons agissent comme des immuno-modulateurs non spécifiques de la réponse lymphocytaire T,
    - **effet thérapeutique** : diminuent de 30 % le **nombre** de poussées, ainsi que leur **sévérité**. Pour certains d'entre eux = prévention à court terme du handicap (moins de séquelles aux poussées), effet à long terme sur handicap : inconnu,
    - **effets secondaires cliniques** : syndrome **pseudo-grippal** pendant 5-6 heures après injection (traiter par paracétamol ou AINS : ibuprofène), **réactions au site d'injection** (sous-cutanée) : rougeur, voire nécrose ; **aggravation de syndrome dépressif** préexistant ; **augmentation de la spasticité** (en cas de paraparésie spastique),
    - **effets secondaires biologiques** : leucopénie, transaminases élevées ; **DONC : NFS, enzymes hépatiques** mensuels pendant les trois premiers mois du traitement, puis trimestrielle le second trimestre, puis tous les six mois,
    - prévoir une contraception efficace ;
  - le **copolymère** (Copaxone®) :
    - injections SC tous les jours,
    - diminue de 30 % les poussées ainsi que leur sévérité,
    - immunomodulateur : déviation du type Th1 au type Th2 de la réponse lymphocytaire contre antigènes de la myéline,
    - peu d'effet secondaire,
    - prévoir une contraception efficace ;

- **azathioprine** (Imurel®) :
  - efficacité établie avec un niveau de preuve moindre que les béta-interférons et la Copaxone®. Discutée pour cette raison,
  - surveillance : NFS (leucopénie), enzymes hépatiques (augmentation des transaminases), ECBU (infection urinaire) ;
- l'indication d'un traitement de fond doit se faire au cas par cas ;
- en particulier, en cas de forme peu évolutive (moins de deux poussées dans les deux à trois dernières années) : pas de traitement de fond.

- **Formes agressives** (aggravation rapide de l'incapacité et lésions prenant le gadolinium à l'IRM cérébrale) :
  - **mitoxanthrone** : indication que dans protocoles d'essais thérapeutiques ou par services spécialisés dans traitement et prise en charge de SEP ;
  - en perfusion mensuelle pendant six mois ;
  - peut induire une ménopause précoce ; chez l'homme, prévoir **cryopréservation** ;
  - risque de **cardiomyopathie** : échographie avant et après puis tous les 5 ans ;
  - **risque de leucémie** (un pour mille) : NFS tous les 3 mois dans les cinq ans suivant le traitement.
- **Formes secondairement progressives** (décision thérapeutique au cas par cas) :
  - **béta-interféron 1b** (Bétaféron®) : efficacité montrée par une seule étude efficace quand nombre de poussées devient élevé ;
  - **cyclophosphamide** (Endoxan®) :
    - bilan pré-thérapeutique : recherche et traitement de foyers infectieux (dents, sinus, poumons), vidange vésicale correcte (contre-indication si rétention chronique ou résidu post-mictionnel car toxicité vésicale) ; cryo-préservation chez l'homme,
    - traitement de deux ans : bolus mensuels la première année et de bolus bimensuels la seconde année ;
  - **méthotrexate** (Méthotrexate®) :
    - rechercher et traiter un foyer infectieux,
    - surveillance : NFS (leucopénie), enzymes hépatiques (cytolyse hépatique), ECBU mensuels,
    - faible dose : 7,5 mg par semaine en une prise ; contraception hommes et femmes ; cryopréservation chez l'homme.
- Formes progressives d'emblée :
  - aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité ;
  - bolus mensuels de méthylprednisolone (Solumédrol®) à la dose de 500 mg ou 1 gramme, cyclophosphamide (Endoxan®) ou méthotrexate (Méthotrexate®) peuvent être aussi proposés.

C. Traitement symptomatique

- **Spasticité** (voir ci-après).
- Troubles vésico-spinctériens :
  - bilan urodynamique ;
  - si hyperactivité vésicale (urgences mictionnelles) : anticholinergiques, si dysurie : alpha-bloquants ;
  - si rétention chronique : auto-sondages.
- Troubles **sexuels** : sildénafil (Viagra®) ou injection intra-caverneuse de prostaglandine.
- La constipation.
- Les douleurs :
  - tricycliques ;
  - clonazépam (Rivotril®) ;
  - carbamazépine (Tégrétol®) en cas de douleurs paroxystiques.

D. Planifier le suivi

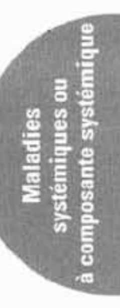
1. Le suivi d'un patient atteint de SEP est clinique. L'IRM cérébrale n'a pas d'intérêt dans le suivi d'un patient. Elle n'a d'utilité qu'en cas de doute diagnostique ou dans l'indication de la mitoxantrone.
2. Le recours au spécialiste (neurologue) est indispensable pour le diagnostic et l'indication des traitements de fond. Le traitement symptomatique et le suivi de la tolérance doivent s'effectuer en collaboration avec le neurologue.
3. Le suivi repose sur :
   - l'aide au patient à interpréter ses symptômes, en particulier faire la distinction entre séquelle et poussées ;
   - dépister une infection (pseudo-poussée) ;
   - évaluer l'évolution de la maladie (examen clinique comparatif) ;
   - s'assurer de la bonne tolérance des traitements de fond ;
   - adapter le traitement symptomatique.

- Toujours assurer un soutien psychologique, dépister et traiter une dépression réactionnelle.

III. DÉCRIRE LES PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE AU LONG COURS D'UN MALADE PRÉSENTANT UN DÉFICIT MOTEUR PROGRESSIF

A. Maintenir la fonction

Éviter les rétractions tendineuses et les positions vicieuses par une kinésithérapie respectant la fatigue.



B. Respecter la spasticité lorsqu'elle est utile

Par exemple lorsqu'elle permet de compenser l'incapacité et préserver ainsi la position debout.

C. Traiter la spasticité

- Rechercher les manifestations cliniques de la spasticité :
  - raideur augmentée par l'étirement ;
  - contractures parfois douloureuses (spasmes) ;
  - mouvements involontaires (spasmes).
- Dépister et traiter les facteurs aggravant la spasticité : constipation, infection urinaire, escarre.
- Médicaments :
  - baclofène (Liorésal®) en augmentant progressivement les doses (somnolence) ;
  - dantolène (Dantrium®). Surveillance : NFS, enzymes hépatiques ;
  - benzodiazépines myorelaxantes : Myolastan®, Valium®.

D. Compenser le déficit moteur

- Attelles si déficit moteur des péroniers latéraux et du jambier antérieur.
- Canne simple, canne tripode.
- Fauteuil roulant.

E. Aider à l'insertion dans la société

- Travail : reconnaissance du travailleur handicapé : COTOREP.
- Aide au déplacement : carte de priorité dans les transports publics, macaron GIC (COTOREP).
- Aide au maintien à domicile en cas de handicap ne permettant pas d'effectuer les tâches quotidiennes en collaboration avec les travailleurs sociaux (aide-ménagère, tierce personne...).
- Prise en charge Sécurité sociale à 100 % (ALD) pour SEP invalidante.

IV. PATHOGÉNIE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

- Décrite au milieu du XIXe siècle, en grande partie grâce à Charcot et son école.
- Caractérisée par les **plaques** (cerveau et moelle épinière).
- Événement initial : rupture de barrière hémato-encéphalique : forme la plaque.
- Rupture visualisée à l'IRM par **rehaussement des lésions au gadolinium**.

- Rupture permettant aux cellules immunitaires de s'infiltrer hors des veinules.
- D'où infiltrat **inflammatoire**, premier caractère histopathologique des plaques.
- Conséquence : **démyélinisation** second caractère histopathologique des plaques.
- Destruction de la myéline respectant l'axone, surtout au début de la maladie.
- Mais souffrance puis disparition des axones, responsables du handicap neurologique définitif, dues à chronicité des plaques et persistance de démyélinisation.
- Cause première de la SEP : inconnue :
  - selon les études épidémiologiques : la SEP est multi-factorielle, avec des facteurs génétiques et environnementaux ; par exemple : gradient de distribution Nord-Sud de la maladie (hémisphère nord), d'autant plus fréquente que l'on s'approche des pôles ;
  - plus fréquente chez Caucasiens que chez Africains et Asiatiques (facteur génétique) ;
  - seul **facteur génétique** identifié : HLA : allèle HLA DR2 dans 60 % des Caucasiens atteints de SEP (mais 30 % des témoins donc pas d'intérêt diagnostique). La SEP est considérée comme une maladie auto-immune spécifique d'organe ;
  - concordance chez vrais jumeaux : 25 à 30 % (2 à 5 % chez jumeaux dizygotes) ;
  - si cas de SEP dans la famille, risque de développer une SEP augmenté par rapport à population générale ;
  - mais **aussi facteur environnemental** : risque pour un patient de développer une SEP correspond au risque du pays où le patient a passé les 15 premières années de sa vie ;
  - facteurs environnementaux de SEP : non identifiés ; aucun virus ni bactérie n'a fait la preuve de son rôle causal.
- La réaction immunitaire joue un rôle important dans la physiopathologie de la SEP sans que l'on sache si ce rôle est primaire ou secondaire.
- On a pu mettre en évidence l'existence de lymphocytes T principalement (mais aussi d'anticorps), dont la spécificité est dirigée contre des antigènes de la myéline. C'est principalement sur la composante dysimmunitaire qu'agissent les traitements actuellement utilisés dans la SEP.

Pour comparer, vérifier, compléter

- Compston A., Coles A., « Multiple sclerosis », *Lancet*, 2002, 359 (9313) : 1221-31.

CHAPITRE 8 ➤ PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE

Question 120
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

G. Devouassoux, Grenoble

DÉFINITIONS

- **Interstitium pulmonaire** : tissu conjonctif de soutien, armature du poumon :
  - axes broncho-vasculaires
  - cloisons inter-lobulaires
  - tissu sous-pleural
  - cloisons inter-alvéolaires
- Modifié par les pathologies infiltratives :
  - infiltration cellulaire
  - œdème
  - anomalies qualitatives ou quantitatives de la matrice extra-cellulaire.

CLASSIFICATION

- **Étiologies connues :**
  - néoplasique : lymphangite, cancer bronchiolo-alvéolaire, lymphome...
  - radique : radiothérapie
  - insuffisance cardiaque
  - infectieuse : tuberculose miliaire, pneumocystose, infection par le VIH...
  - pneumoconiose : silicose, asbestose, bérylliose, autres métaux lourds...
  - alvéolite allergique extrinsèque ou pneumopathie d'hypersensibilité : poumon d'éleveur d'oiseaux, poumon de fermier, ou due à un des 100 à 200 agents reconnus comme agent causal potentiel
  - pneumopathies médicamenteuses
  - présentation possible de certaines granulomatoses : sarcoïdose, histiocytose langerhansienne...
  - complication possible de certaines connectivites et vascularites
  - présentation possible de maladies rares : lipoprotéinose alvéolaire, lymphangioléïo-myomatose, amylose...
- Étiologies inconnues ou idiopathiques

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Prévalence globale de l'ordre de 30 cas/100 000 habitants.
- 3 000 décès annuels.
- Étiologies très inégalement représentées.
- Les plus fréquentes : fibrose pulmonaire idiopathique, sarcoïdose, manifestations pulmonaires des connectivites et pneumopathies médicamenteuses.

I. DIAGNOSTIC POSITIF

A. Manifestations cliniques

- Début insidieux.
- Dyspnée d'effort d'installation progressive.
- Toux peu ou pas productive.
- Hippocratisme digital.
- Auscultation pulmonaire : râles crépitants bilatéraux prédominants aux bases.
- Signes généraux peu spécifiques : asthénie, fièvre.
- **L'interrogatoire est essentiel** : recherche d'antécédents, néoplasiques, de prises médicamenteuses, d'expositions à des **aéro-contaminants**... +++.

B. Imagerie thoracique

1. LA RADIOGRAPHIE PULMONAIRE

- Évoque le diagnostic.
- Précise l'extension des lésions, la rapidité évolutive.
- Précise les conséquences : distension et rétraction thoracique.

2. LA TOMODENSITOMÉTRIE THORACIQUE

- Réalisation en mode **Haute Résolution** (HR) +++.
- Examen clef du diagnostic ++.
- Analyse des signes élémentaires et de la répartition des lésions pour :
  - orientation étiologique, mais aucun signe n'est complètement spécifique d'une étiologie ;
  - micronodules = sarcoïdose, pneumopathie d'hypersensibilité, pneumoconiose ; répartition péri-bronchovasculaire = lymphangite, sarcoïdose ;
  - nodules « troués », aspect multi-kystique = histiocytose langerhansienne, lymphangioléïomyomatose.

C. Exploration fonctionnelle respiratoire

- Trouble ventilatoire restrictif.
- Si trouble ventilatoire obstructif **associé** = histiocytose, lymphangioléïomyomatose, pneumopathie d'hypersensibilité, sarcoïdose.
- Altération de la diffusion alvéolo-capillaire.
- Hypoxémie d'effort puis de repos.

D. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA)

- Aspect macroscopique :
  - hémorragie alvéolaire (liquide rosé ou rouge) ;
  - lipo-protéinose alvéolaire (aspect laiteux).
- Analyse microbiologique complémentaire : mycobactéries, virus, agents fongiques, bactéries.
- Analyse microscopique :
  - hyper-cellularité (> 150-250 cellules/µl) ;
  - la formule cytologique oriente le diagnostic :
    - lymphocytose : pneumopathie d'hypersensibilité, sarcoïdose,
    - hyperéosinophilie alvéolaire : pneumopathie à éosinophiles,
    - alvéolite macrophagique : histiocytose langerhansienne.

Rappel : formule cytologique normale d'un lavage broncho-alvéolaire (non fumeur) :

- 80 à 90 % de macrophages,
- 10 à 15 % de lymphocytes au maximum,
- < 5 % de polynucléaires neutrophiles,
- < 2 % de polynucléaires éosinophiles.

E. Prélèvements anatomo-pathologiques et cytologiques

- Biopsies bronchiques : intérêt pour le diagnostic de la sarcoïdose, de la lymphangite carcinomateuse (rentabilité diagnostique : 50 %).
- Biopsies transbronchiques :
  - tissu alvéolaire pulmonaire ;
  - taille réduite des prélèvements ;
  - diagnostique anatomique et pathologique précis difficile.
- Médiastinoscopie : à discuter si adénopathies médiastinales.
- **Biopsie pulmonaire chirurgicale** :
  - sous vidéo-thoracoscopie ;
  - prélèvements histologiques de bonne taille ;
  - biopsies des zones concernées par le processus infiltratif (ciblées par la TDM) ++ ;
  - biopsies multiples ++.
- **Prélèvements biopsiques extra-thoraciques selon atteinte associée.**

F. Examens cardiaques hémodynamiques

- Rechercher une insuffisance ventriculaire gauche.
- ECG, échocardiographie.

II. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

A. Prolifération néoplasique

1. LYMPHANGITE CARCINOMATEUSE

- Toux, dyspnée progressivement croissante.
- Pas de crépitant à l'auscultation pulmonaire.
- Cancer du sein, estomac, broncho-pulmonaire +.
- Rechercher les antécédents personnels +++.

2. CARCINOME BRONCHIOLO-ALVÉOLAIRE

- Infiltrat et opacités alvéolaires avec bronchogramme aérique.
- Progressivement et lentement croissant.
- Analyse cytologique de l'expectoration, du LBA ++.
- Analyse anatomique et pathologique de biopsies trans-bronchiques.

3. LYMPHOMES PULMONAIRES PRIMITIFS

- Aspect radiologique de condensation alvéolaire chronique associé.
- Gammapathie monoclonale à l'électrophorèse des protéines sériques.
- Analyse cytologique et immunologique du LBA ou des biopsies bronchiques ou transbronchiques.
- Étude en biologie moléculaire des prélèvements : prouver la prolifération monoclonale ++.

B. Causes infectieuses

- Présentation aiguë ou subaiguë.
- Les plus fréquentes : pneumocystose, tuberculose miliaire pulmonaire.
- Prélèvements microbiologiques du LBA ++.
- Évaluer le statut immunitaire : immunodéprimé ? (pathologie opportuniste +++).

C. Causes hémodynamiques +++

1. PAR INSUFFISANCE VENTRICULAIRE GAUCHE

- Augmentation de pression dans les veines pulmonaires ou l'oreillette gauche.
- Ou insuffisance rénale chronique

2. SIGNES CLINIQUES

- Toux chronique, expectoration mousseuse, rosée.
- Crépitants déclives, parfois des sibilants (pseudo-asthme cardiaque).
- Radiologiques :
  - redistribution vasculaire vers les sommets ;
  - stries de Kerley ;
  - élargissement des hiles avec des limites floues ;
  - comblement des culs de sac pleuraux ;
  - opacités alvéolaires floconneuses, à limites floues, confluentes, péri-hilaires et basales ;
  - pleurésie à prédominance droite.
- Test thérapeutique par diurétique : confirme le diagnostic en montrant une amélioration radiologique et clinique rapide +++.

D. Pneumoconioses

- Dépôt pulmonaire de particules inorganiques.
- Interrogatoire : connaissance des expositions professionnelles ++.

1. LA SILICOSE

- La plus fréquente des pneumoconioses (silice).
- Professions : le forage de tunnels, la taille du granit, le sablage, les mineurs, les maçons fumistes, les mouleurs.
- Initialement, peu symptomatique, mais lésions radiographiques évocatrices.
- Dyspnée d'effort.
- Trouble ventilatoire mixte (obstructif et restrictif).
- Radiologie :
  - opacités nodulaires bilatérales symétriques des sommets ;
  - micronodules, nodules ;
  - masses volumineuses confluentes, rétractiles parfois nécrosées ;
  - adénopathies hilaires calcifiées en coquilles d'œufs.
- Histologie non indispensable dans le contexte : la preuve histologique n'est en général pas nécessaire.
- Évolutions :
  - vers insuffisance respiratoire chronique (pas systématiquement) ;
  - association à des connectivites :
    - polyarthrite rhumatoïde (syndrome de Caplan Colinet),
    - sclérodermie (syndrome d'Erasmus).

2. ASBESTOSE (FIBRES D'AMIANTE)

- Présentation proche de celle d'une fibrose pulmonaire idiopathique.
- Plaques pleurales calcifiées.
- Connaissance de l'exposition professionnelle.
- Corps asbestosiques dans : expectoration, LBA, prélèvements biopsiques.

3. BÉRYLLIOSE

- Pneumopathie interstitielle diffuse chronique nodulaire et fibrosante.
- Alvéolite lymphocytaire.
- Granulome pseudo-sarcoïdosique +++.
- Exposition chronique ++++ : extraction du minerai, industrie de l'aérospatiale ou nucléaire, mécanique, horlogerie...

4. AUTRES PARTICULES

- Fer, étain, baryum.

E. Les alvéolites allergiques extrinsèques ou pneumopathies d'hypersensibilités

Inhalation d'antigènes organiques, de substances chimiques ou de médicaments.

1. AGENTS « PATHOGÈNES » TRÈS NOMBREUX (> 250)

- Rôle important des antigènes d'actinomycètes thermophiles très ubiquitaires :
  - foin moisi, responsable de la maladie du poumon de fermier ;
  - déjections d'oiseaux, responsable de la maladie des éleveurs d'oiseaux.

2. CLINIQUE

- La présentation aiguë :
  - syndrome pseudo-grippal ;
  - syndrome de détresse respiratoire aiguë ;
  - apparition semi-retardée (4-10 h) après l'exposition antigénique +++ ;
  - dyspnée, toux, râles crépitants ;
  - rétrocession en 24-48 h +++ ;
  - récidive en cas de ré-exposition.
- Formes chroniques :
  - pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante ;
  - broncho-pneumopathie chronique obstructive.
- Formes subaiguës intermédiaires.

3. DIAGNOSTIC

- Notion d'exposition antigénique.
- Anomalie radiologique.
- Hyperlymphocytose au LBA.
- Altération de la diffusion alvéolo-capillaire du monoxyde de carbone.
- Précipitines sériques (anticorps de type IgG).
- Évolution favorable après l'éviction de l'antigène et corticothérapie.

F. Les pneumopathies médicamenteuses

- Plus de 300 médicaments rapportés comme pouvant en être responsables.

- 6 présentations possibles selon la cause :
  1. les pneumopathies d'hypersensibilité **aiguës** (méthotrexate) ou subaiguë (sels d'or, nilutamide) : ce sont les plus fréquentes et leur présentation est proche de celle d'une alvéolite allergique extrinsèque aiguë ou subaiguë ;
  2. les pneumopathies **à éosinophiles** (minocycline, AINS) : elles s'accompagnent d'une forte hyperéosinophilie périphérique (sanguine) et alvéolaire, qui régresse à l'arrêt du médicament, et plus rapidement lorsqu'une corticothérapie est instituée ;
  3. les pneumopathies interstitielles **diffuses chroniques fibrosantes** (bléomycine, busulfan) : elles connaissent une présentation et une évolution proche de celles des fibroses pulmonaires idiopathiques ;
  4. les pneumopathies interstitielles **diffuses aiguës fibrosantes** (cyclophosphamide, plus ou moins radiothérapie, plus ou moins oxygénothérapie) : elles réalisent un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte peu ou pas corticosensible, évoluant rapidement vers une insuffisance respiratoire aiguë ;
  5. la pneumopathie induite par l'amiodarone réalise une forme particulière de pneumopathie interstitielle **diffuse asymétrique, subaiguë**, avec opacités infiltrantes diffuses et des foyers alvéolaires additionnels. Le LBA retrouve une alvéolite mixte et des macrophages chargés de phospholipides. L'évolution est en général favorable après arrêt du traitement et corticothérapie ;
  6. la pneumopathie **organisée cryptogénique** : elle peut être associée à une prise médicamenteuse, essentiellement l'amiodarone et les bêtabloquants. Elle peut être induite par la radiothérapie et survenir plusieurs années après l'irradiation. Elle peut concerner également des territoires pulmonaires non irradiés.

G. Infiltrations pulmonaires diffuses au cours des granulomatoses

1. SARCOÏDOSE (VOIR CHAPITRE 6, p. 67-76)

2. HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE PULMONAIRE (ANCIEN NOM : HISTIOCYTOSE X)

- Affection rare, touchant de manière préférentielle l'homme jeune, grand fumeur.
- Clinique :
  - toux sèche, dyspnée à l'effort ;
  - atteinte de l'état général ;
  - manifestations : diabète insipide, granulome osseux, atteinte cutanée ;
  - pneumothorax dans 10 à 20 % des cas.
- Tomodensitométrie très évocatrice :
  - nodules mal limités, parfois cavitaires ;
  - kystes (stade évolué) ;
  - respect des bases pulmonaires.
- Exploration fonctionnelle respiratoire :
  - trouble ventilatoire obstructif ;
  - chute du coefficient de transfert du monoxyde de carbone ;

- désaturation lors de l'exercice.
- LBA :
  - alvéolite macrophagique ;
  - cellules de Langerhans, CD1a positives.
- Évolution :
  - 10-20 % des cas vers l'insuffisance respiratoire chronique ;
  - pas de thérapeutique spécifique ; arrêt du tabagisme ; transplantation pulmonaire.

H. Les pneumopathies infiltrantes au cours des connectivites et des vascularites

- **Sclérodermie** (voir chapitre 30, p. 282-286).
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Myopathie idiopathique inflammatoire.
- Syndrome de Gougerot-Sjögren.
- Granulomatose de Wegener et polyangéite microscopique : hémorragies alvéolaires diffuses.

I. Les autres pneumopathies interstitielles diffuses

- La lymphangioléiomyomatose :
  - prolifération de cellules musculaires lisses ;
  - femme en période d'activité génitale ;
  - tomodensitométrie caractéristique avec des lésions kystiques diffuses.
- Les autres causes interstitielles diffuses sont exceptionnelles.

J. Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques

- Regroupent différentes entités.
- Aspect tomodensitométriques, histologiques différents.
- Pronostics très variables.

1. FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE OU PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE COMMUNE (UIP : *USUAL INTERSTITIAL PNEUMONIA*) +++

- La plus fréquente (60 %).
- Débute vers 50-70 ans.
- Dyspnée progressivement croissante, toux sèche.
- Râles crépitants bilatéraux prédominants en base.
- Hippocratisme digital dans 1/2 cas.
- Stade évolué : signes d'insuffisance ventriculaire droite.
- Trouble ventilatoire restrictif, altération de la diffusion alvéolo-capillaire.
- Hypoxémie d'exercice puis de repos.
- LBA : hypercellularité, augmentation des neutrophiles ++.

- Radiologie :
  - images réticulaires diffuses prédominantes dans les bases ;
  - rétraction pulmonaire ;
  - aspect pseudo-kystique sous-pleural en rayons de miel ;
  - bronchectasies de traction, opacités en verre dépoli.
- Diagnostic de certitude : biopsie pulmonaire.
- Évolution lentement progressive vers l'insuffisance respiratoire chronique.
- Traitement mal codifié et peu efficace : corticoïdes, immuno-suppresseurs (Cyclophosphamide, Azathioprine), Interféron-γ.
- Transplantation pulmonaire +++.
- La médiane de survie est de 3 ans, et la survie à 10 ans est de l'ordre de 10 %.

2. LA PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE NON SPÉCIFIQUE (PINS OU *NSIP*), AVEC OU SANS FIBROSE ASSOCIÉE

- Patients plus jeunes (45-50 ans).
- Signes généraux habituels.
- Crépitants bilatéraux.
- Hippocratisme digital (plus rare).
- Parfois une connectivite est associée :
  - syndrome de Gougerot-Sjögren ;
  - myopathie idiopathique inflammatoire.
- TDM :
  - aspect en verre dépoli ;
  - opacités alvéolaires à prédominance péri-broncho-vasculaire.
- LBA : hypercellularité lymphocytaire.
- Biopsie pulmonaire : fait le diagnostic.
- Évolution :
  - corticosensibilité +++ ;
  - insuffisance respiratoire chronique dans les formes avec fibrose associée ;
  - survie à 10 ans de l'ordre de 60 à 70 %.

3. LA PNEUMOPATHIE ORGANISÉE OU BRONCHIOLITE OBLITÉRANTE AVEC PNEUMOPATHIE ORGANISÉE (BOOP)

- Non spécifique.
- Nombreuses circonstances étiologiques : bactériennes, virales, médicamenteuses, connectivites, radiothérapie, ou idiopathiques.
- Installation subaiguë, avec altération de l'état général, toux sèche, dyspnée d'effort.
- Opacités alvéolaires migratrices +++.
- Diagnostic : biopsie transbronchique ou pulmonaire chirurgicale vidéo-assistée.
- Corticosensibilité +++.
- Rechute à l'arrêt du traitement ++.

4. PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DÉSQUAMATIVE OU PNEUMOPATHIE ALVÉOLAIRE À MACROPHAGES. BRONCHIOLITE RESPIRATOIRE AVEC PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE

- Formes rares de pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques ;
- Sujet jeune adulte, masculin.
- Tabagisme : c'est un facteur causal.
- Souvent réversible à l'arrêt du tabac.
- Évolution favorable facilitée par la corticothérapie.

III. FORME CLINIQUE DITE AIGUËS

Particularités des pneumopathies interstitielles aiguës.

A. Signes

- Évolution inférieure à 2 mois.
- Installation en quelques jours de : dyspnée et opacités infiltrantes diffuses pulmonaires.
- Signes de gravité clinique et gazométrique.
- Formes les plus sévères réalisent un syndrome de détresse respiratoire aiguë.
- **Prise en charge :** doit être assurée en **Unité de Soins Intensifs** ou en Réanimation.

B. Diagnostic étiologique

1. ŒDÈME PULMONAIRE HÉMODYNAMIQUE

Insuffisance ventriculaire gauche aiguë (suite à une nécrose myocardique, une rupture valvulaire mitrale ou à une surcharge hémodynamique suraiguë).

2. ŒDÈME PULMONAIRE LÉSIONNEL

Lésions de dommages alvéolaires diffus (DAD) après une agression aiguë du poumon.

- Agent inhalé (gaz toxique, liquide gastrique, noyade).
- Autres toxiques : paraquat, héroïne, méthadone, propoxyphène, ingestion de médicaments (salicylés, méthotrexate, barbituriques, hydrochlorothiazide, colchicine, phénylbutazone).
- Étiologies infectieuses : avec état de choc septique.
- Après chocs variés : traumatique, anaphylactique, hémorragique, infectieux.
- Dans les activations de processus inflammatoires systémiques : pancréatites aiguës, pneumopathies radiques, embolies graisseuses, gazeuses et amniotiques, coagulation intra-vasculaire disséminée, circulation extra-corporelle, transfusions sanguines abondantes ou répétées.
- Leurs mécanismes exacts sont mal connus.

3. PNEUMOPATHIES INFECTIEUSES

- Étiologies principales : pneumocystose, pneumopathie à *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*, tuberculose miliaire et grippe.
- Moins souvent : *Legionella pneumophila, Coxiella burnetti*, virus à tropisme respiratoire comme le virus respiratoire syncithial (VRS).
- Le LBA fait diagnostic.

4. PNEUMOPATHIES MÉDICAMENTEUSES

- Pneumopathies d'hypersensibilité.
- Forme suraiguë possible avec syndrome de détresse respiratoire aiguë.
- Bléomycine, cyclophosphamide, amiodarone, bétalactamines, cyclines, nitrofurantoïnes, AINS, carbamazépine, phénytoine.

5. SYNDROME HÉMORRAGIQUE ALVÉOLAIRE

- Contexte étiologique particulier :
  - insuffisance cardiaque gauche ;
  - rétrécissement mitral ;
  - vascularite : polyangéite microscopique, maladie de Wegener ;
  - syndrome de Goodpasture ;
  - médicaments : D-pénicilamine, nitrofurantoïne, propyl-thio-uracyl, anticoagulants ;
  - infectieux : leptospirose ;
  - coagulopathie.
- Diagnostic porté devant la coexistence de :
  - déglobulisation ;
  - opacités alvéolaires pulmonaires ;
  - confirmation par le LBA :
    - liquide macroscopiquement rosé,
    - riche en sidérophages à la coloration de Perls (score de Golde).

6. PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE AIGUË DE CAUSE INCONNUE

- Forte éosinophilie alvéolaire.
- Absence de cause évidente.
- Éosinophilie périphérique souvent absente.
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë idiopathique évoluant spontanément vers un décès en quelques semaines.
- Mais évolution souvent favorable grâce à la corticothérapie : guérison sans séquelles pulmonaires.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- Cottin V., « Traitement des fibroses pulmonaires », *Presse Med.*, 2002, 31 : 1613-23.
- Mayaud C., Cadranel J., Parrot A., Milleron B., « Quand proposer une biopsie pulmonaire chirurgicale dans les pneumopathies interstitielles diffuses ?, *Rev. Pneumol. Clin.*, 2002, 58 : 3-8.
- Cottin V., Cordier J.-F., « Pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique », *Rev. Prat.*, 2000, 50 : 1901-5.

Tableau 1. Pneumopathies interstitielles diffuses

	CONTEXTE					
Présentation	**Cancer**	**Toxiques et professionnels**	**Hypersensibilité**	**Cardiologie**	**Rhumatologie collagénose**	**Infectieux**
Suraiguë	• Cyclophosphamide ± Radiothérapie ± Oxygène		• Alvéolite allergique extrinsèque : rare	• Infarctus • Rupture mitrale		
Aiguë	• BOOP : radiothérapie (cancer du sein) • Anandron® (cancer métastatique de prostate)		• Poumon de : – fermiers – éleveurs d'oiseaux	• Surcharge perfusionnelle ou transfusionnelle	• Méthotrexate	• Pneumocystose, mycoplasme, Chlamydia • Miliaire :BK, grippe • Rare : légionelle - Cox Virus Virus respiratoire syncitial
Subaiguë	• Angéite • Lymphocarcinomatose (sein, estomac, poumon)	• Histiocytose : tabac • Alvéolite à macrophages	• Poumon de : – fermiers – éleveurs d'oiseaux		• Sels d'or • BOOP collagénose	• BOOP • Virus - Bactéries
Spéciale/rare	• Carcinome broncho-alvéolaire (broncho-gramme aérien)			• Cordarone : asymétrie macrophage	• AINS (éosinophilie sang, lavage)	• Minocyne (éosinophilie sang et lavage)
Chronique	• Bléomycine • Busulfan	• Silicose Asbestose • Bérylliose (pseudo BBS)			• Polyarthrite rhumatoïde • **Sclérodermie** • Polymyosite (anti-J01) • Sjögren : lymphocytaire • SPA (sommets) • Wegener (+ nodules)	
Spéciale/rare	• Lymphome primitif (composant monoclonal) • Organisée : radiothérapie			• Organisée : Amodiarone • Bétabloquant		

CHAPITRE 9 ➤ MALADIE DE HORTON

GIANT CELL ARTERITIS

Question 119a
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

J.-J. Dubost, Clermont ;
lecteur référent : J.-M. Le Parc, Paris-Boulogne

CRITÈRES

- Diagnostic si au moins 3 des 5 suivants : **sensibilité 0,90, spécificité 0,90 (si le diagnostic différentiel est une autre vascularite)** :
  - début après 50 ans ;
  - céphalées récentes ;
  - pouls temporal diminué ou douleur à la palpation (de l'artère) ou les 2 ;
  - VS de plus de 50 mm/1 h ;
  - biopsie d'artère temporale : positive.

I. DIAGNOSTIC POSITIF

Maladie du troisième âge : après 50 ans = 99 % des cas ; prévalence 1/1000, plus chez Scandinaves ; **majorité** des cas de **65** à **75** ans et incidence croissant de 60 à 90 ans ; **femmes 2/3 cas.**

A. Signes cliniques

1. SIGNES GÉNÉRAUX

1/2 cas ; fièvre, asthénie, amaigrissement ; peuvent révéler une forme peu ou pas douloureuse de Horton.

2. CÉPHALÉES DANS 70 % DES CAS, RÉVÉLATRICES DANS 2/3 CAS

D'apparition progressive, localisées, fixes, uni-temporales (ou bi-temporales, 1/2 cas), intenses, rebelles, récentes, persistantes, bien distinguées de leur douleur habituelle par les céphalalgiques chroniques.

3. HYPERESTHÉSIE DU CUIR CHEVELU, TRÈS ÉVOCATRICE MAIS INCONSTANTE

4. ANOMALIE DES ARTÈRES TEMPORALES DANS 6/10 CAS

Typiquement, artère indurée en cordon irrégulier douloureux à la palpation, pouls diminué ou absent ; rarement peau enflammée (voir figure 9, cahier couleurs).

5. TROUBLES VISUELS

- **Transitoires** : 1/3 cas : **importance diagnostique et thérapeutique** : annoncent une fois sur deux l'amaurose définitive ; les rechercher systématiquement par **l'interrogatoire** ; unilatéraux ou à bascule : amaurose fugace (*amaurosis fugax)* ou brouillard, scotomes, diplopie (oculomoteurs) 1/8 cas ; **corticothérapie à démarrer immédiatement**.
- **Définitifs** : habituellement irréversibles mais corticothérapie urgente quand même pour prévenir leur bi-latéralisation ; amaurose installée : uni ou bi-latérale, tout le champ ou partielle.
- **Fond d'œil** ischémique : papille pâle et œdémateuse de neuropathie optique ischémique.

6. CLAUDICATION DE LA MÂCHOIRE

- 1/3 cas, très spécifique ; douleurs d'1 ou des 2 masséters mais seulement après 1 à 2 minutes de mastication énergique, donc typiquement ischémique.

7. AUTRE EXTENSION ARTÉRIELLE

- **Intra-céphalique** : accident vasculaire cérébral : 1/30 cas ; nécrose de la langue ou du scalp : exceptionnelle. Neuropsychiatrie : confusion, dépression cortico-sensibles.
- **Extra-céphalique** : 1/10 cas ; anévrisme de l'aorte thoracique (insuffisance aortique, radiographie pulmonaire) ; atteinte des **gros troncs supra-aortiques** (en particulier artère sous-claviaire et axillaire) avec souffle artériel, syndrome de Raynaud, diminution ou abolition d'un pouls et asymétrie tensionnelle ; artérite (asymptomatique) sous-clavière : 9/10 nécropsies.

8. DOULEURS RHIZOMÉLIQUES INFLAMMATOIRES

- Dans 1/3 des cas ; imite la PPR, mais moins enraidissantes aux épaules et moins souvent pelviennes, synovites périphériques rares.

9. AUTRES ATTEINTES

- Tous sèche rebelle : rare (1/30 cas) mais trompeuse.
- Neuropathie périphérique : très rare.

B. Biologie : syndrome inflammatoire constant (manque 1 fois sur 100)

1. VS

- Supérieure à **50 mm/1 h dans 85 % des cas ;** en moyenne : 80 mm/1 h (avant traitement) ; augmentation de **CRP constante** (ou presque) ; anémie inflammatoire : 1/2 cas : elle n'explique pas la VS (si doute : doser le fibrinogène) ; hyper-plaquettose d'inflammation chronique (voir chapitre 26, p. 233) et neutrophilie.

2. ABSENCE D'AUTO-ANTICORPS

- **Donc recherche inutile sauf si Horton révélé par rhumatisme.**

3. DIVERS

- Gamma GT, phosphatases alcalines augmentées (peu) dans 1/3 cas.

C. Biopsie d'artère temporale

Indispensable : le diagnostic implique une corticothérapie de plusieurs années qui ne peut être entreprise que sur des certitudes objectives.

1. GESTE SIMPLE, SOUS ANESTHÉSIE LOCALE

Permet d'affirmer le diagnostic dans 8/10 cas : pan-artérite prédominant sur la média (figure 10, cahier couleur) : destruction de cellules musculaires lisses, limitante élastique interne (par endroit), au contact d'histiocytes et typiquement de cellules géantes (50 % des cas), infiltrat polymorphe (monocytes, lymphocytes, polynucléaires) de toute l'épaisseur de la paroi ; mais atteinte en **segments séparés par zones saines, donc :** biopsier l'artère la plus anormale (clinique et/ou écho-doppler) ; en prélever au moins 3 cm ; examiner tout le bloc.

2. SI NÉGATIVE ET HORTON PROBABLE

- Prélèvement controlatéral, et plus long (si possible).

3. SI LA BIOPSIE, GESTE POURTANT SIMPLE, N'EST PAS FAISABLE QUAND LE DIAGNOSTIC EST ÉVOQUÉ

- Traitement cortisonique immédiat et biopsie dans les 48-72 h.
- Sinon echo-doppler de l'artère maxilaire interne : à l'étude.
- Sinon : test d'efficacité des corticoïdes.

II. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

A. Diagnostic positif = biopsie positive et/ou tableau clinique typique

Donc :

- Biopsie d'artère temporale : obtenir une histologie caractéristique.
- Clinique : attention : critères de Horton peu performants sauf pour le distinguer d'une autre vascularite.

B. Diagnostic différentiel : PPR

- PPR (discutée dans 1/5 cas), collagènoses (dans 1/5 cas), infection (dans 1/10 cas), maladies ophtalmologiques (dans 1/10 cas), cancer (dans 1/10 cas), autre (dans 3/10 cas).
- Chez malade avec atteinte rhizomélique isolée ou prédominante, rechercher les signes **en faveur de Horton** :
  - atteinte céphalique (artères temporales +++) ;
  - amaurose fugace ;
  - au moindre doute : biopsie temporale.

C. Diagnostics différentiels : rhumatismes dans leur forme à début tardif

- Ils ont aussi : début après 50 ans et VS élevée ; donc, rechercher en faveur du Horton : signes temporaux, absence de poly-synovite, efficacité spectaculaire des corticoïdes.

III. TRAITEMENT : CORTICOTHÉRAPIE

- Ne doit pas être baissé ou, pire, interrompu par le malade : risque de rechute sévère au début et/ou d'insuffisance surrénale en fin de traitement.
- Bien l'expliquer au malade (pas de pause thérapeutique en vacances...) et l'informer aussi de la durée (moyenne) de traitement : 3 ans.

A. Traitement d'attaque

- **Dans tous les cas** : corticothérapie d'urgence et antiagrégants (salicylés).
- **Au début** : 0,7 à 1 mg/kg/jour de prednisone (Cortancyl®) ou prednisolone (Solupred®).
- Si **menace occulaire** (amaurosis fugax) ou **atteinte constituée unioculaire** ou si ischémie cérébrale ou cutanéo-muqueuse : **bolus** : methylprednisolone (Solumédrol®) 0,5 à 1 g/jour pendant 3 jours

(héparinothérapie discutée) ; relais : prednisone/prednisolone : 1 mg/kg/j et antiagrégants.

- **Efficacité spectaculaire des corticoïdes** : disparition de : fièvre en 24 h, céphalées et douleurs rhizoméliques en moins de trois jours, CRP normalisée en 10 jours et VS en 3 ou 4 semaines.
- Dose d'attaque maintenue jusqu'à normalisation de VS (donc 1 mois au moins).

B. Traitement d'entretien

- Trouver la plus petite dose qui évite une rechute, toujours possible même après plus de 3 ans de traitement ;
- Surveillance :
  - faire CRP et examen du malade avant chaque baisse ; attendre jusqu'à normalisation pour baisser ;
  - si signes cliniques et biologique de rechute (à différentier de maladie intercurrente) : revenir à 25 mg/j (à 50 mg/j si rechute à plus de 25 mg/j) : recommencer la même baisse dés guérison ;
  - si CRP anormale seule, interrompre la dégression, chercher une maladie intercurrente, refaire CRP 10 j plus tard.
- Rythme de décroissance des doses : **aucun consensus** : 3 exemples (malade de 60 kg) :
  - **schéma habituel** : dose quotidienne baissée de 10 % tous les 8e ou 10e jours jusqu'à demie dose initiale ; plateau de 3 à 4 semaines, puis baisse de 10 % tous les 8e jours jusqu'à 10 mg/j, puis d'1 mg tous les jours jusqu'au sevrage ; au mieux : dose de sécurité atteinte en 5 mois, dose totale : 5,3 g ;
  - **autre schéma** : baisse de 5 mg toutes les semaines jusqu'à 25 mg/j, puis de 2,5 toutes les semaines jusqu'à 15 mg/j puis de 1 mg toutes les semaines jusqu'à 10 mg/j, puis de 1 mg tous les **mois**, jusqu'à sevrage total ; au mieux : dose de sécurité atteinte en 5 mois ; **dose totale = 4,5 g** ;
  - **schéma rapide** (réf. Hachulla) : dès normalisation de CRP, baisse de 5 mg par semaine jusqu'à 15 mg/j puis de 2,5 mg toutes les semaines jusqu'à 10 mg/j, puis de 1 mg tous les **mois** jusqu'à sevrage total ; au mieux : dose de sécurité atteinte en 4 mois ; **dose totale : 3,3 g**. Attention : rechute (bénigne ?) dans 1/2 cas.

C. Sevrage total (aucun consensus)

- Schéma prudent : si aucune rechute sous 7 mg/j sur 3 mois au moins, diminution de 1 mg tous les 2 mois jusqu'au sevrage complet ; donc corticothérapie de l'ordre de 3 ans en moyenne mais 1/3 cas nécessite 5 à 10 mg/j plus longtemps.

- Si **effets secondaires** et/ou échec de baisse en dessous de 15 mg/jour : essayer Disulone, Méthotrexate, ou autres immunodépresseurs mais résultats peu probants.
- Donner au malade un certificat à garder toujours sur lui indiquant qu'il a reçu une corticothérapie (dates) et qu'il risque une insuffisance surrénale aiguë en cas de grand stress : traumatisme, intervention, etc.

D. Précautions (voir aussi p. 37)

- Dépister la tuberculose.
- Surveiller glycémie et kaliémie.
- Toujours : supplémentation vitamine D + calcium.
- Faire ostéodensitométrie : si abaissée (et si femme) : raloxifene (Evista®) ; sinon bisphosphonates.
- **Régime sans sel** tant que corticoïdes supérieurs à 12 mg/jour.

IV. PATHOGÉNIE

- Signes locaux par ischémie liée à l'atteinte artérielle.
- Signes généraux induits par les cytokines pro-inflammatoires.
- Infiltrats artériels cellules géantes = macrophages activés (par lympho T CD4 ?).
- Réponse immunitaire locale dirigée contre un antigène artériel exogène (viral ?) ou endogène (limitante élastique interne ?) ; nécessité probable d'artériosclérose préexistante.
- Facteurs génétiques (HLA DR4) ; peut-être sous-estimés : quasi impossibilité de cas parents/enfants vu l'âge de début très tardif ; environnement : fluctuation au cours de l'année, cas familiaux non consanguins (mari/femme...) et incidence augmentant du sud au nord de l'Europe.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- BARRIER J.H. et LIOZON F., « Maladie de Horton », pp. 659-684, in KAHN M.F. *et al.*, *Maladies et syndromes systémiques*, Paris, 2001, Médecine-Sciences, Flammarion.
- DE BANDT M., « Le traitement de la maladie de Horton et de la PPR », *La Lettre du Rhumatologue*, p. 14, n° 282, 2003.
- DUHAUT P., « Nosologie et épidémiologie de la maladie de Horton et de la PPR », *Rev. Prat.*, 1999, 49 (6) : 588-92.
- HACHULLA E., HATRON P.Y., « Détecter les maladies systémiques auto-immunes, coll. « Consulter, Prescrire », 2000, Le Quotidien du Médecin-Masson.
- NESCHER G. *et al.*, « Low dose aspirin and Prévention of Stroke and visual loss in Giant Cell Arteritis », *Arth. Rheum.*, 2002, 46, p. S182.

CHAPITRE 10 ➤ PSEUDO-POLYARTHRITE RHIZOMÉLIQUE (PPR) *POLYMYALGIA RHEUMATICA*

Question 119b
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

J.-J. Dubost, Clermont ;
lecteur référent : J.-M. Le Parc, Paris

CRITÈRES

- Âge de plus de 65 ans.
- Douleurs et/ou raideur bilatérales des épaules.
- D'installation rapide (en moins de 15 jours).
- Raideur matinale de plus d'une heure.
- Douleurs à la pression des masses musculaires des épaules.
- Perte de poids **et/ou** dépression
- VS de plus de 40 mm/1 h.
  PPR : si au moins 4 critères **et** efficacité totale et rapide des corticoïdes.

I. DIAGNOSTIC

A. Clinique

Urgent non pour la PPR elle-même (guérison sans séquelle) mais pour son diagnostic différentiel grave, **la maladie de Horton**, laquelle comporte un risque de cécité.

- Sexa, septua, octogénaire (**âge moyen 70 ans**) femme/homme : 2/1.
- Début **brutal** (intensité maximale dès les premières **48 heures**) **ou rapidement progressif** (maximum atteint en trois à **quatre semaines**).
- Atteinte de l'état général et tendances dépressives peut-être à cause de :
  - douleurs inflammatoires **insomniantes** ; AINS inefficaces ;
  - siège : **ceinture scapulaire** (100 %) irradiant au rachis cervical, **et** pelvienne (60 %) **rarement** pelvienne seule (5 %) et alors jamais inaugurale (5 %).

- **Raideur des 2 épaules, bien décrite par le malade, donc lui poser la question ;** maximum le matin, durable toute la journée (abduction limitée des 2/3 mais moins le soir).
- **Atteinte rhizomélique NUE** : dans 9/10 cas sans synovite palpable, ni proximale ni distale ; rare(s) arthrite(s) distale(s) transitoire(s), asymétrique(s) ; pas de déficit musculaire ; pas de signe neurologique ; pas de signe cutané. **Radios normales** ou lésions dégénératives anciennes. Échographie ou IRM (bursite sous-acromiale, synovite de la gléno-humérale) : évaluation en cours.

B. Biologie

- Mais **fort syndrome inflammatoire biologique** : VS ≥ 60 mm/1 h et VS ≥ 80 dans la moitié des cas ; CRP ≥ 60 mg/L.
- Mais **sans facteur rhumatoïde ni autre auto-anticorps**.

C. Évolution

- **très vite guérie par delta-prednisone :** 20 mg/j : disparition rapide **dès la deuxième nuit** des douleurs insomniantes, normalisation de **CRP** dans la **semaine**, de **VS** dans le **mois**.

II. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS ET PROBLÈMES DIAGNOSTIQUES

Situation 1

Avant d'avoir les résultats de VS/CRP (ou s'ils sont **normaux)** : penser à :
- double PSH + cervicarthrose (dans 1/2 cas les maladies dégénératives de l'épaule restent douloureuses la nuit) ; mais **plus** de 95 % des **PPR auront une VS élevée pour l'âge** ;
- penser aussi à douleurs et fatigue des dysthyroïdies si VS normale.

Situation 2

- **S'ajoute une atteinte céphalique** : douleur temporale, occipitale, troubles visuels, claudication des mâchoires, anomalie de la **palpation des artères temporales** qui doit être **systématique dans toute PPR** : **ATTENTION !** considérer qu'il s'agit d'un **Horton jusqu'à preuve du contraire** : **Delta-Prednisone 1 mg/kg** et **biopsie** d'artère temporale d'**urgence**.
- **S'ajoutent des arthralgies ou même des arthrites** d'une ou quelques grosses articulations – et des mains : penser à la **PR :** souvent début rhizomélique à cet âge **mais**, dans **PR**, douleurs vraiment d'origine **articulaire** (100 %), enraidissement des mains, **synovite(s)** pal-

pable(s) (80 %), sérologie rhumatoïde (45 %) et **réponse aux corticoïdes** seulement **partielle**.

- **S'ajoutent** une ou des arthrites de **grosses articulations** : penser à spondylarthrite ankylosante (**SPA**) chez un **homme** même après 60 ans et à PR à début oligo-articulaire chez une femme.

Situation 3

- **Manque un côté** : atteinte **asymétrique** : possible dans PPR (10 % des cas) mais se bilatéralise en quelques jours.
- **Chondrocalcinose** : 1 % des sujets après 60 ans : atteinte des racines possible, même les 2 épaules à la fois (1 % des suspicions de PPR) ; VS moins élevée que dans PPR ; surtout : liseré calcifié cartilagineux à la radio des épaules (mais son absence n'élimine pas le diagnostic) ; plus précoce aux poignets et genoux ; amélioration **spectaculaire** sous simple AINS.
- **Corticothérapie type PPR interdite AINS relayés par Colchicine en traitement de fond suffisants, évitant les effets secondaires des corticoïdes.**

Situation 4

Réponse seulement partielle aux corticoïdes de ce qui semble bien une PPR :

- vérifier que la dose et l'observance sont correctes ;
- si oui, penser à une erreur diagnostique :
  - Horton : (re) faire biopsie temporale, si pas déjà faite (ou si négative),
  - spondyloarthropathie : homme, B27 positif,
  - PR,
  - polymyosite : vrai déficit musculaire et pas simple limitation due aux douleurs, CPK élevées,
  - myélodysplasie, autre cancer : syndrome paranéoplasique.

III. TRAITEMENT : CORTICOÏDES

Delta-Prednisone ou Prednisolone

- 20 mg/j (ou 15 mg/j), jusqu'à normalisation de VS (les symptômes ont disparu depuis 3 à 4 semaines, sinon ce n'est pas une PPR) ; ensuite **sevrage progressif : schéma indicatif** : baisse de 2,5 mg tous les 15 jours jusqu'à 12,5 mg/j, passer à 11 mg/j après 15 jours, puis baisse de 1 mg toutes les 3 semaines jusqu'à 9 mg/j, puis 1 mg tous les mois jusqu'à l'arrêt ; dose totale : 4,25 g. **Mêmes précautions que dans la maladie de Horton.**
- Guérison sans séquelle, sinon ce n'est pas une PPR... mais rechute(s) possibles, surtout pendant la période de sevrage cortisonique.

IV. PATHOGÉNIE

- **Inconnue :**
  - pseudo-polyarthrite : **double pseudo** : pseudo-**poly** : souvent les 2 épaules seulement (3 arthrites pour polyarthrite) ; pseudo-**arthrite** pas d'**inflammation de la synoviale articulaire ;** absence de lésion inflammatoire du muscle et des tendons ; rôle possible de la **bursite sous acromiale** récemment décrite par **échographie et/ou IRM** (PPR : 60 à 90 %, Horton, moins de 10 %) associée ou non à synovite gléno-humérale ; cause de l'inflammation de la bourse : à établir ;
  - en fait, PPR probablement hétérogène, **syndrome plus que maladie** : on connaît l'expression rhizomélique surimposée par l'âge tardif de début à des arthropathies d'origine variées qui auraient été surtout distales si elles avaient commencé entre 30 et 50 ans.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- DUHAUT P., « Nosologie et épidémiologie de la maladie de Horton et de la PPR », *Rev. Prat.*, 1999, 49 (6) : 588-92.
- LABORIT Y. et BERTHELOT J.-M., « Pseudopolyarthrite rhizomélique », *Rev. Med. Interne*, 23, 518-32, 2002.

CHAPITRE 11 ➤ POLYRADICULONÉVRITE AIGUË INFLAMMATOIRE (SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ).

ACUTE INFLAMMATORY POLYRADICULONEVRITIS (GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME)

Question 122
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

B. Fontaine, Paris-Salpêtrière

- Diagnostiquer un syndrome de Guillain-Barré ; identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.
- **Cause la plus fréquente (avec myasthénie) de quadriplégie d'évolution aiguë dans les pays développés**.
- **Urgence vitale mais évolution le plus souvent bénigne**.
- **TROIS phases :** extension, plateau et récupération.
- PL : **dissociation albumino-cytologique**.
- EMG : démyélinisation et blocs de conduction.
- Traitements **immunomodulateurs :** échanges plasmatiques ou immuno-globulines intraveineuses.
- Surveiller (hospitalisation et réanimation) : déglutition, toux, respiration, dys-autonomie, prévention des phlébites, escarres et rétractions.

I. DIAGNOSTIC POSITIF

A. Clinique

1. DÉFICIT MOTEUR DES 4 MEMBRES

- **Évolution rapide** +++, par définition moins de **4** semaines.
- Sévérité inégale selon les patients : d'inapparent à quadriplégie massive.
- **Symétrique** et à prédominance **proximale au début**.
- Atteinte des nerfs crâniens : diplégie faciale dans 50 % des cas (peut aussi se manifester par des myokymies faciales), plus rarement bulbaire (déglutition), nerfs oculomoteurs (diplopie) dans 20 à 30 % des cas.

- Atteinte des muscles respiratoires (toux, insuffisance respiratoire restrictive).

  Ventilation assistée nécessaire dans 10 à 20 % des cas.
- **Avec aréflexie** ostéo-tendineuse +++.
- Mais absence de syndrome infectieux (pas de fièvre) ++.
- Et troubles **sensitifs** qui restent **discrets** :
  - paresthésies des extrémités ;
  - diminution de la pallesthésie et du sens de position des orteils.

2. DOULEURS

- Rachialgies, myalgies et radiculalgies.

3. DYSAUTONOMIE

- **Hypo**fonctionnement du système nerveux autonome : hypotension orthostatique, troubles sphinctériens (jamais au premier plan), atonie gastro-intestinale, anhydrose et iridoplégie.
- **Hyper**fonctionnement du système nerveux autonome (**signe de gravité** car risque de mort subite) : hypertension permanente ou épisodique, bradycardie ou tachyarythmie cardiaque, sueurs, vaso-constriction cutanée.

4. HYPERTENSION INTRA-CRÂNIENNE

- **Céphalées, œdème papillaire**.

5. VARIANTES (FORMES CLINIQUES)

- **Syndrome de Miller-Fisher** (5 %) : ophtalmoplégie, ataxie et aréflexie. Association à un taux élevé d'anticorps antiganglioside (GQ1b).
- **Forme ataxiante pure** (exceptionnelle) ou motrice pure (15 % des cas).
- **Atteinte multiple des nerfs crâniens**.
- **Pan-dysautonomie**.
- **Forme axonale motrice** qui peut être de mauvais pronostic (récupération incomplète). Souvent précédée d'une infection par ***Campylobacter jejuni*** et parfois associée à un taux élevé en anticorps **antigangliosides** (GM1 et GD1a).

B. Examens complémentaires

Biologie de routine : absence de syndrome inflammatoire.

1. PONCTION LOMBAIRE +++

- **Dissociation albumino-cytologique :** hyperprotéinorachie et nombre de cellules normal = signe l'inflammation des racines.
- **Hyperprotéinorachie** quasi constante : manque dans 10 % des cas où elle n'apparaît que quelques jours après début clinique ; maximale

4 à 6 semaines après le début ; peut persister pendant la phase de récupération et atteindre un taux de plusieurs g/L.

- **Nombre de cellules/mm³** : normal (exceptionnellement : pléiocytose modérée : au-delà de 50 cellules/mm³, on parle de méningopolyradiculonévrite).

2. ÉLECTROMYOGRAMME

- **Démyélinisation** : allongement des latences distales (conduction distale) et des ondes F (conduction proximale), voire ralentissement des vitesses tronculaires motrices et sensitives.
- **Blocs de conduction**.
- **Pas d'atteinte axonale au début**. L'atteinte axonale est un facteur de mauvais pronostic (pour la récupération) qui se manifeste par une fibrillation (détection à l'aiguille) et une diminution des amplitudes motrices et sensitives.

II. DIAGNOSTIC D'ÉVOLUTIVITÉ ET PRONOSTICS

A. Phases

- Phase de **plateau** (3 à 6 semaines le plus souvent) puis phase de **récupération** (semaines à mois) débutant par les segments touchés les premiers ; évolution habituellement bénigne, une fois la phase aiguë passée.

B. Pronostic fonctionnel défavorable

- Âge de plus de 40 ans.
- Phase d'installation de moins de 7 jours.
- Phase de plateau longue.
- Diminution des amplitudes (EMG).
- Infection récente à *Campylobacter jejuni* ou CMV.

C. Pronostic vital

- Prise en charge en réanimation = réduction de mortalité, de 30 % à moins de 5 %.
- Échanges plasmatiques ou immunoglogIobulines intraveineuses = baisse sous les 3 %.

D. Récupération à évaluer au bout de 12 mois (hors risque vital)

- Séquelles peu importantes : 1/7 cas (déficit sensitivo-moteur) et 5 % des séquelles importantes 1/20 cas (quadriplégie, voire ventilation assistée).
- **Jamais de rechute** dans la polyradiculonévrite aiguë ; toute rechute doit faire évoquer un autre cadre diagnostique, celui des polyradiculonévrites chroniques.

III. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

A. Syndrome de la queue de cheval +++

- Atteinte radiculaire **asymétrique** (le plus souvent) des racines lombaires et sacrées. Douleur radiculaires lombaires basses et/ou sacrées.
- Anesthésie en selle ou en hémi-selle.
- Paralysie flasque d'un ou des membres inférieurs.
- **Troubles sphinctériens sévères et au premier plan** (incontinence urinaire ou rétention urinaire, incontinence anale, troubles sexuels).
- Cause principale : compression, donc IRM lombaire en urgence, et si nécessaire, chirurgie.

B. Méningoradiculite

- Atteinte radiculaire mais :
  - LCR : taux de cellules supérieur à 50/mm^3 ;
  - causes : maladie de Lyme, primo-infection VIH, méningoradiculite CMV ;
  - exemple : Lyme : méningoradiculite après morsure de tiques ;
  - transmet un spirochète : *Borrelia burgdorferi* ;
  - infection responsable de signes :
    - cutanés (*erythema chronicum migrans*),
    - cardiaques : troubles de conduction,
    - articulaires : arthrites,
    - **asymétrie caractéristique** de l'atteinte radiculaire, souvent multiple, avec : douleurs très intenses et petit déficit sensitivo-moteur ; diplégie faciale associée dans 1/2 cas, syndrome méningé discret : tout au plus céphalées ; diagnostic sur la sérologie. Antibiothérapie parentérale (ceftriaxone 2 g/j pendant 15 jours, voie IM).

C. Affections de la moelle épinière

Syndrome pyramidal, niveau sensitif et troubles sphinctériens.

D. Autres neuropathies aiguës

Porphyrie aiguë intermittente, neuropathie toxique, diphtérie, botulisme.

E. Paralysie périodique

IV. PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENTS

A. Traitements spécifiques

1. ÉCHANGES PLASMATIQUES (EP) ET IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES (IGIV)

- Efficacité de chacun prouvée et même haut niveau de preuve (plusieurs études portant sur un grand nombre de patients en double-aveugle avec groupe placebo).
- Efficaces dans 70 % des cas, mais n'ont pas d'effets additifs.
- Diminuent la mortalité à 3 %.
- Accélèrent la reprise de la marche et diminuent les séquelles à un an.
- Réservés à : atteinte vitale (respiration, déglutition) et/ou déficit moteur ou sensitif limitant l'autonomie du patient.
- Mais à commencer immédiatement, dès l'indication posée.
- Échanges plasmatiques : en moyenne 4, si besoin 6, et seulement 2 si formes peu sévères (marche possible avec aide).
- IgIV : 0,4 g/kg pendant 5 jours.
- Choix EP/IgIV :
  - IgIV :
    - plus efficaces si *Campylobacter jejuni* ou si anticorps antigangliosides. Mais coût élevé et contre-indiquées si déficit en IgA,
    - **échanges plasmatiques** : nécessité de voie centrale et risque d'infections graves, notamment pneumopathies ; équipement peu répandu.

B. Prise en charge pratique en phase d'extension

1. SURVEILLANCE

- Hospitaliser, pour :
  - surveiller ;
  - diagnostiquer la phase de plateau.
- Mais on n'envisagera la sortie qu'à la phase de récupération **et** vers service de rééducation ou domicile avec aide (si besoin).
- Si troubles de respiration, de déglutition ou si dys-autonomie = hospitaliser d'urgence en réanimation.

2. ÉVALUATION DU DÉFICIT MOTEUR OU SENSITIF

- Indication aux traitements spécifiques s'il va jusqu'à une perte d'autonomie : quantification du **déficit** : testing musculaire (*Medical Research Council scale*) = score de 1 à 5 pour chaque groupe musculaire et du **handicap** = échelle en 6 points dite de Hughes.
- Kinésithérapie musculo-tendineuse : maintenir la trophicité musculaire ; prévenir les rétractions tendineuses : donc mobilisation des articulations, maintien par appareillage des positions articulaires.

3. RESPIRATION

- Efficacité de la toux, faire compter dans une inspiration, insuffisance ventilatoire (essoufflement lors de la parole, sueurs, anxiété, tachycardie). Surveillance par *pick-flow* si possible.
- Assistance respiratoire par **ventilation assistée** avant la modification des gaz du sang (tardive car insuffisance respiratoire restrictive).
- Kinésithérapie : aide à la toux et l'expectoration pour prévenir la survenue d'atélectasies.
- Ventilation assistée. Trachéotomie si le besoin de ventilation assistée persiste au-delà d'une dizaine de jours.

4. DYS-AUTONOMIE

- Surveillance (pouls, tension artérielle, ECG, sudation).
- Hospitaliser en réanimation pour monitoring ECG et TA. Traitement symptomatique des anomalies de TA et du rythme.

5. DÉGLUTITION

- Surveillance (infirmière DE) lors de l'alimentation pour prévenir le risque d'inhalation (pneumopathie de déglutition, arrêt cardio-respiratoire). Sonde nasogastrique voire gastrostomie si nutrition prolongée nécessaire.

6. ANTICOAGULATION PRÉVENTIVE +++

- Risque élevé de phlébite et de complications thrombo-emboliques.

7. AUTRES MESURES

- Prévention d'escarres : changements réguliers de position, massages cutanés par infirmière DE.
- Protéger la cornée (occlure les paupières la nuit par pansement occlusif si paralysie faciale, mettre sérum physiologique).
- Aide psychologique (famille et patient). Manifestations psychiatriques possibles dont on ne sait pas le caractère primaire ou secondaire au syndrome de Guillan-Barré.

IV. PATHOGÉNIE

En 1916, Guillain, Barré et Strohl ont décrit un syndrome caractérisé par l'installation rapide d'un déficit sensitif et moteur des quatre membres associé à une aréflexie ostéo-tendineuse et d'évolution bénigne.

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est caractérisé par :

- maladie non saisonnière ;
- affecte tous les âges ;
- incidence ; 1 à 2/100 000 ;
- événement infectieux 1 à 4 semaines avant les signes neurologiques chez 2/3 patients :
  - infection : voies respiratoires : 60 % des cas, digestive : 25 % ; digestive et des voies respiratoires : 10 %,
  - vaccination dans 5 % des cas,
  - mais intervention chirurgicale dans 5 % des cas,
  - principaux germes identifiés :
    - virus : cytomégalovirus (CMV), virus d'Epstein-Barr (EBV), hépatites, VIH,
    - pour les bactéries : *Mycoplasma pneumoniae* et *Campylobacter jejuni* : infection digestive à *Campylobacter jejuni* : peut-être péjorative car associée à la forme axonale de SGB qui parfois récupère incomplètement ; infection récente à CMV : serait elle aussi péjorative ;
- certains cas de SGB ont été associés à une immunodépression (maladie de Hodgkin, lymphome, infection récente par le VIH) ;
- hypothèse :
  - un des événements ci-dessus module la réponse immunitaire, déclenche une réaction auto-immune cellulaire et humorale ; mais cible moléculaire inconnue ; cible tissulaire : nerfs périphériques surtout en proximal (racines plus richement vascularisées),
  - infiltrat de cellules immunitaires dans les espaces périvasculaires de l'endonèvre prédominant à la racine nerveuse associé à démyélinisation segmentaire multifocale (biopsie nerveuse non indiquée en pratique courante),
  - mécanisme des signes EMG : démyélinisation aboutissant au ralentissement des vitesses de conduction puis aux blocs de conduction, eux-mêmes cause du déficit moteur.

Pour comparer, vérifier, compléter

- VAN DOORN P.A., VAN KONINGSVELD R., « Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome », *Lancet*, 2004, 3 (2) : 84.

CHAPITRE 12 ➤ PSORIASIS (*PSORIASIS*)

Question 123a
Module 8. Immunopathologie –
Réaction inflammatoire

Collectif de dermatologues praticiens ;
lecteurs référents : J.-F. Nicolas, F. Bérard, Lyon

- Dermatose érythémateuse squameuse chronique fréquente 2 % de la population et **bénigne**.
- Mais **handicap social** sans commune mesure avec extension des lésions.

DIAGNOSTIC

Paucisymptomatique : prurigineux une fois sur quatre, mais grand handicap social, gêne psychologique.

A. Signes cliniques

- Les chercher toujours, en plus de l'élément qui motive la consultation en dermatologie et, systématiquement, en rhumatologie inflammatoire :

1. LOCALISATION : DANS LES ZONES COUVERTES

- Cuir chevelu :
  - au-dessus, en arrière des oreilles ou ailleurs ;
  - en plaques non alopéciantes ou diffus, en casque, sur la totalité du scalp ;
  - en lisière des cheveux = plus inflammatoire que squameux et aussi sur pavillon de l'oreille, conque et conduits auditifs.
- Faces d'extension des coudes (figure 11, cahier couleur) :
  - symétrique ; de la lésion en pièce de monnaie sur la pointe olécranienne à la « gouttière », de tout le bord cubital postérieur (avant-bras).
- Ombilic :
  - au fond des replis, souvent simple érythème ;
  - raie des fesses : écartez-les à deux mains : érythème.
- Genoux :
  - symétrique ;
  - face d'extension ;

- de quelques éléments en pièce de monnaie (numulaires) sur la rotule et la tubérosité antérieure du tibia, au « couvre-tibia » sur la crête et les côtés.
- Palmo-plantaire :
  - symétrique ;
  - en îlots ou en semelle ou hyperkératose palmaire très sèche, fissuraire sans squame (≠ eczéma car pas de prurit ni de vésicule).
- Ongles :
  - piquetés (en dé à coudre), ongles ondulés, décollés, irréguliers, jaunis du bout, onycholyse du bord libre (≠ onycholyse latérale des mycoses) ; érythème de la sertissure, souvent psoriasis cutané enchâssant le psoriasis unguéal.
- **Ailleurs** :
  - trompeur : visage, à découvert, allure de dermatite séborrhéique ;
  - psoriasis inversé (rouge foncé, non squameux) des plis ;
    - axillaires, sous-mammaires,
    - on a vu fesses et ombilic ;
  - jamais aux muqueuses sauf au gland et alors non squameux, purement érythémateux.

2. LÉSION

Examiner la lésion.

- Érythème et squame :
  - en plaques nacrées, taches de bougie, arrondies, diamètre de 1 à quelques centimètres ; si nombreuses = confluentes ;
  - petits saignements au grattage prudent des squames ;
  - lesquelles ont une épaisseur variable selon les cas ;
  - reposent toujours sur une peau inflammatoire (rouge).
- Anatomopathologie (figure 12, cahier couleur) : à réserver aux diagnostics douteux (rares) :
  - lésions de l'**épiderme** = caractéristiques :
    - parakératose : trouble de la différenciation épidermique d'où squames,
    - hyperkératose : prolifération épidermique,
    - acanthose : épaississement de l'épiderme, jontion dermo-épidermique festonnée (et non rectiligne) par allongement des papilles du derme ;
  - inflammation (dermo-épidermique) **moins spécifique** :
    - micro-abcès à polynucléaires,
    - infiltrats lymphocytaires T,
    - néo-vaisseaux.

B. Formes graves

1. PSORIASIS ÉRYTHRODEMIQUE

- Rôle déclenchant de la corticothérapie locale ou générale.
- Psoriasis qui s'étend et desquame.
- Laisse érythème généralisé (≥ 90 % de la peau).

- Perte de pouvoir couvrant : déshydratation, hypothermie, surinfection.
- **Hospitaliser**.

2. PSORIASIS PUSTULEUX GÉNÉRALISÉ

- Début brutal.
- Pustules **aseptiques** sur placard rouge vif du tronc.
- Fièvre, altération de l'état général.
- Traitement = **hospitaliser**.

3. PSORIASIS DU NOURRISSON

- Au visage souvent et toujours sous les couches.
- En éléments petits (gouttes).
- Déclenché par infection rhino-pharyngée à streptocoque.

4. PSORIASIS DES INFECTIONS HIV

- Psoriasis grave et réfractaire ; tous types.

C. Indications thérapeutiques

1. FORME LOCALISÉE MÊME MULTIPLE, MAIS PEU INVALIDANTE

- Traitement local dermo-corticoïdes, éléments secs = pommade.
- Plis = crème.
- Scalp = lotion.
- Compter les tubes pour éviter un surdosage.
- **Calcipotriol** (vitamine D) : pommade, crème, lotion : si > 100 g/semaine = risque d'hypercalcémie ; associable à dermocorticoïdes = synergiques.
- Antikératosique. **salicylates, kératolytiques** comme **tazarotène**.

2. ÉTENDU

- Photothérapie :
  - UVB (carcinogène, vieillissement cutané) ;
  - puvathérapie (plus carcinogène, même vieillissement) ;
  - réserver puvathérapie aux peaux claires et à forme sévère ; **attention** : psoriasis photo-dépendant = contre-indication.

3. GRAVE

- Acitrétine (**Soriatane®**), **rétinoïde** associable à photothérapie.
  Mais tératogène : contraception sûre avant traitement :
  - test de grossesse avant de commencer ;
  - contraception poursuivie deux ans après la fin de traitement.
- **Méthotrexate** (Novatrex®) est un antimétabolique analogue d'acide folique : tératogène, abortif (contraception obligatoire), hépatotoxique, hématotoxique, oncogène (?) ; dose double de celle utilisée en rhumatologie ; biopsie de foie avant traitement et à 1,5 g, plus tôt en cas de facteur de risque (alcool interdit) ou d'élévation persistante des



enzymes hépatiques, donc biopsie soit à un ou à deux ans selon les doses ; peu employé en pratique courante.

- **Ciclosporine** :
  - non tératogène ;
  - mais **néphrotoxique**, hypertension artérielle à surveiller systématiquement, oncogène possible.
- **Corticoïdes** : du plus fort (niveau I) au plus faible (niveau IV) :
  Niveau I : clobetasol (Dermoval®), bétaméthasone (Diprolène®) ;
  Niveau II : bétaméthasone (Betnéval®, Diprosone®...), diflucortolone (Nérisone®) ;
  Niveau III : désonide (Locapred®), aclométasone (Aclosone®) ;
  Niveau IV : hydrocortisone (Hydracort®).

D. Physiopathologie

Rouge et blanc nacré : inflammation surmontée par une prolifération des kératinocytes si rapide que leur différenciation (maturation) ne s'achève plus (squames).

- Inflammation **chronique déclenchée par les lymphocytes** T_{CD4} CD45 RO réagissant dans la peau contre des (auto ?)-antigènes inconnus ; sécrètent des cytokines qui stimulent les kératinocytes ; ceux-ci, en retour entretiennent l'activation des lymphocytes T.
- Les cellules épidermiques (chez les sujets de groupes HLA « à risque ») expriment HLA-DR sous l'action de l'IFNγ des lymphocytes T_{HI} ; peuvent stimuler à leur tour les T_{CD4}, notament en présence de super-antigènes bactériens (poussée de psoriasis en goutte suite à infection streptococcique chez l'enfant).
- Les cellules épidermiques prolifèrent sous l'action d'IL2, IFNγ (venus des T), ou de TNFα.
- Elles produisent IL1, IFNγ, TNFα et IL8 (qui recrute et active les polynucléaires neutrophiles).
- Évolution entrecoupée de rémissions : lymphocytes T « régulateurs » et/ou balance cytokinique rétablie par IL4 ou IL10 produites par T_{H2}.
- Poussées induites par des stress, car stress = migration en nombre accru de cellules dendritiques de la peau aux ganglions.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- DUBERTRET L. , « Psoriasis, Monographie», *Rev. Prat.*, 2004, 54 (1) : 15-69.

CHAPITRE 13 ➤ RHUMATISME PSORIASIQUE (RP)

PSORIATIC ARTHRITIS

Question 123b
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

B. Sauvezie, Clermont ;
lecteur référent : B. Fournié, Toulouse

- 1/20 psoriasiques, 4/1 000 dans la population tout-venant (mais probablement moins), début à la quarantaine ; femme : 1/2 cas.
- Psoriasis apparu le premier ou la même année que rhumatisme : 2/3 cas ; psoriasis apparu après : 1/10 cas ; pas de psoriasis personnel mais psoriasis familial 1/10 cas.
- De plus **pas de parallélisme** évolution cutanée/évolution rhumatismale.
- **Donc** rechercher systématiquement un psoriasis personnel ou familial dans tout rhumatisme inflammatoire débutant = **interrogatoire** (le psoriasis peut avoir disparu au moment où débute le rhumatisme) **et** examen malade **nu** : le psoriasis peut être limité ou caché même si le rhumatisme est très évolutif.

CRITÈRES DE FOURNIÉ

- Pour affirmer le rhumatisme psoriasique (sensibilité 0,95, spécificité 0,95).
- Devant un rhumatisme inflammatoire **séronégatif**, au bilan **à un an d'évolution**.
- Chez un malade **porteur d'un psoriasis**, il faut au moins une des suivantes :
  - **arthrite** d'une ou plusieurs **IPD** (radios typiques) ;
  - rachialgie **cervico-dorsale** inflammatoire **sensible aux AINS** en 48 heures ;
  - ou une au moins des atteintes rhumatologiques suivantes : **talon,** plastron sterno-costal, **fesse,** poly-anthèses.

I. DIAGNOSTIC : MIXITÉ DU RHUMATISME PSORIASIQUE

A. Clinique

1. CAS TYPIQUES PLUS OU MOINS MIXTES

- **Emprunte des signes rhumatismaux à la fois à la PR et à la SPA.**
- Et aussi cas qui **imitent l'une et pas l'autre ; imitent :**
  - **PR**, mais rhumatisme psoriasique = pas d'auto anticorps (si imitation de PR **et** facteur rhumatoïde, la plupart des auteurs concluent à une association simple : PR + psoriasis) ;
  - **pelvispondylite** (ou SPA) mais rhumatisme psoriasique = importance de l'atteinte articulaire distale ou périphérique et HLA B27 négatif dans 1/2 cas.

2. RHUMATISME PSORIASIQUE = LÉSIONS ARTICULAIRES PARTICULIÈRES = TRÈS DISTALES

- Atteinte inflammatoire des IPD aux mains (1/2 cas) à distinguer d'arthrose digitale érosive (voir radios, p. 15).
- Orteil (ou antécédents d'orteil...) **en « saucisse »** (1/4 cas) : crise de gonflement rouge diffusé à tout l'orteil, douleurs inflammatoires.

3. LÉSIONS DE TYPE PELVISPONDYLITE ASSOCIÉES AU TYPE PR

- Penser au rhumatisme psoriasique si atteinte **distale** (type PR) mais associée à :
  - talagies inflammatoires : 1/3 cas ;
  - oligo-arthrite asymétrique : 1/3 cas ;
  - douleurs rachis et/ou fesse inflammatoires (1/3 cas), améliorées de 80 % en 48 h par AINS ;
  - douleurs spontanées inflammatoires du plastron sterno-costal (1/3 cas).

B. Radiologie

LÉSIONS RADIOLOGIQUES PARTICULIÈRES

- Ostéogenèse proximale (construction osseuse) de la phalangette.
- Ostéolyse distale de la phalangine.
- Ankylose osseuse d'une ou plusieurs interphalangiennes.
- Sacro-iliite.
- Syndesmophyte (rachis) grossier ou en agrafe.

II. TRAITEMENT DU RHUMATISME PSORIASIQUE

- Si périphérique limité à petites articulations : AINS topique.
- Si grosses articulations : infiltrations, synoviorthèses.
- Si uniquement axial : AINS per os.
- Si axial et périphérique ou périphérique étendu, ou si rebelle aux AINS : sulfasalazine (2 g/ j) ou, si échec, **méthotrexate** à dose rhumatologique (7,5 à 15 mg/semaine) sauf si les lésions cutanées du malade nécessitent une dose plus forte (voir psoriasis cutané grave).
- **Ciclosporine** : efficace également sur la peau, réservée aux échecs ou impossibilités du **méthotrexate** (femme ou homme en âge de procréer).
- Anti-TNFα (Enbrel®) efficace sur articulations **et** peau.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- FOURNIE B. *et al.*, « Proposition de critères de classification du rhumatisme psoriasique, étude préliminaire de 260 patients», *Rev. Rhum.*, 1999, 86 (10) : 513-24.

CHAPITRE 14 ➤ MALADIE DE CROHN ET RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE

Question 118
Module 8. Immunopathologie - Réaction inflammatoire

E. Parmentier-Decrucq et P. Desreumaux, Lille

- Les deux principales MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales).
- Dans leur forme habituelle, présentations cliniques peu différentes, voire indistinguables.
- Formes sévères et complications distinctes.
- Manifestations extra-digestives communes aux deux MICI.
- Diagnostic sur endoscopie et biopsie.
- **Mais :** malgré exploration complète et différences classiques ci-dessous, le diagnostic reste hésitant une fois sur sept entre maladie de Crohn et RCH.

I. DIAGNOSTIC

A. Clinique

1. FORME DITE HABITUELLE COMMUNE AUX DEUX MICI

- Adulte jeune (20-40 ans), femme plus qu'homme si RCH, à égalité si Crohn.
- Mais aussi enfant : avant 15 ans = 1/5 cas, moins après 50 ans.
- **Durent toute la vie/évoluent par poussées** avec :
  - état général altéré : asthénie, amaigrissement ;
  - douleurs abdominales précédant les selles ;
  - diarrhée avec pus, glaires et/ou sang ;
  - faux besoins et rectorragies ;
  - signes extra-digestifs (voir ci-après).

2. FORMES SÉVÈRES

Distinguer les deux MICI :

- Pour la maladie de **Crohn** :
  - **sténoses du grêle,** intact par définition dans recto-colite-hémorragique (RCH) ; donnent douleurs et ballonnements post-prandiaux cédant lentement avec bruits hydro-aériques ; conséquence = réduction de l'alimentation donc amaigrissement ;
  - **fistules :** intestin-vessie (pneumaturie, fécalurie) ou intestin-vagin ou à la peau ;
  - **abcès, perforations = tableaux de péritonite**, donc **prise en charge médico-chirurgicale d'urgence**.
- Pour la rectocolite :
  - rectocolite hémorragique sévère = **URGENCE MÉDICO-CHIRURGICALE** ;
  - colite grave : elle se manifeste par :
    - rectorragies fréquentes avec douleurs abdominales importantes,
    - pâleur, fièvre, tachycardie,
    - abdomen douloureux à la palpation, voire irritation péritonéale, défense abdominale.

  Donc **prise en charge médico-chirurgicale d'urgence**.

3. COMPLICATIONS

Elles font toute la gravité des deux MICI :

- Crohn : sténoses, abcès, fistules.
- RCH : colectasie, perforation ; hémorragie digestive massive.
- Pour chacune (et surtout) **: cancer colique** : risque lié à durée d'évolution : après 10 ans de RCH : 2 % ; après 20 ans : 10 % ; après 30 ans : 20 %.

  Risque global pour les deux MICI ensemble (Crohn bien sûr colique) : 3 à 4 %.

4. MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES

Fréquentes, les mêmes pour les 2 MICI :

- Aphtose buccale, 1/5 cas.
- Rhumatisme axial : type pelvispondylite : 1/20 cas ; sacro-iliite isolée : 1/10 cas ; oligo-arthrite de grosses et/ou petites articulations : 15 à 20 % des cas.
- Érythème noueux : 2 à 15 % des cas ; *Pyoderma grangrenosum* : 2 à 5 % des cas.
- Rares : atteinte hépatique (cholangite sclérosante) ou atteintes oculaires.

B. Examens complémentaires

1. EXAMEN PROCTOLOGIQUE

- Fissure, fistule, abcès anaux dans 1/5 cas de Crohn, jamais dans RCH.

2. COLOSCOPIE (VOIR FIGURE 14, CAHIER COULEUR)

Rectum, colon et 10 derniers cm d'iléon.

- **Maladie de Crohn** : tout le tube digestif peut être atteint :
  - atteinte la plus fréquente (6/10 cas) : iléon terminal et/ou colon droit ;
  - ulcérations **profondes**, trans-murales, longitudinales, à l'emporte-pièce, séparées par de la muqueuse saine ;
  - fréquentes sténoses et fistules ;
  - scléro-lipomatose : hypertrophie de la graisse mésentérique.
- **Rectocolite :** atteint toujours le rectum, avec ou sans le colon, jamais le grêle :
  - lésions superficielles : érythème hémorragique limité à muqueuse ;
  - continues : sans intervalle de muqueuse saine ;
  - rectal au début = rectite : 4/10 cas ; possible extension d'un seul tenant à tout le colon = pan-colite.

3. FIBROSCOPIE ŒSOGASTRO-DUODÉNALE

- Atteinte haute possible dans le Crohn, jamais dans RCH.

4. TRANSIT DU GRÊLE, ENTÉRO-SCANNER

- Pour atteintes de Crohn.

5. LAVEMENT AUX PRODUITS DE CONTRASTE

- Baryté ou hydro-solubles.
- Réservés à : échec de fibroscopie (sténose trop serrée) ou à sa contre-indication : colite grave (risque de perforer).

6. BIOPSIE (VOIR FIGURE 13, CAHIER COULEUR)

- Maladie de Crohn : granulome épithélioïde qui la distingue de la RCH, mais inconstant : manque dans 6/10 cas.
- Rectocolite : pas de signe histologique caractéristique : inflammation banale.

7. BIOLOGIE

- Syndrome inflammatoire.
- Anémie, polynucléose, thrombocytose.
- Marqueurs de dénutrition.

II. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Se discute surtout à la première poussée des MICI.

- **Infections intestinales** : bactéries (*Campylobacter*, salmonelles, shigelles, *E. coli, Yersinia*, klebsielles, *Clostridium*, mycobactéries) ; virale (cytomégalovirus) ; parasites (amibiase, schistozomiaze).

- **Sigmoïdite diverticulaire.**
- **Colite ischémique, plus rarement colite médicamenteuse.**

III. TRAITEMENT (POUR HIÉRARCHISER)

- Des poussées : salicylés, antibiotiques, corticoïdes, anti-TNFα.
- De fond : salicylés, immunodépresseurs (azathioprine, méthotrexate).
- Recours à la chirurgie fréquent : Crohn : 8/10 patients ont au moins une intervention dans leur vie : résection du segment lésé puis anastomose des bouts sains ; RCH : colectomie puis iléostomie définitive ou anastomose iléorectale ou iléoanale.
- Nutrition artificielle : Crohn rebelle ; inefficace dans RCH, mais indiquée si dénutrition (dans les 2 MICI).
- Crohn et rectocolite sont sur la liste des ALD.

IV. PATHOGÉNIE : INCONNUE

Mais :

- Environnement :
  - effets démontrés et contrastés du tabac : favorise le Crohn, protège de la RCH ;
  - toutes deux sont plus fréquentes dans pays industrialisés (États-Unis, Canada, Europe) donc avec bonne hygiène ;
  - et incidence annuelle multipliée par 6 entre 1960 et 1985, puis stabilisée ;
  - rapport des deux inchangé : deux fois plus de RCH que de Crohn.
- Gènes :
  - terrain familial : risque relatif si parent atteint de MICI : 10 pour Crohn, 8 pour RCH ;
  - poly-géniques : principal facteur : mutation de NOD 2 dans Crohn 40 % des cas.
- **Immunopathologie** :
  - rôle des cytokines inflammatoires (TNFα) et immunorégulatrices (INFγ) dans la maladie de Crohn ;
  - défaut des mécanismes d'apoptose par les lymphocytes T intestinaux dans la maladie de Crohn ;
  - rôle essentiel des bactéries dans l'induction des lésions (maladie de Crohn et RCH).

Pour comparer, vérifier, compléter...

- Lerebours E., « Colites et entérocolites », in Rambaud J.C., *Traité de gastro-entérologie*, Médecine-Sciences, Flammarion, 2001.
- Rambaud J.C., *Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*, coll. « Pathologie Science Formation », éditions John Libbey Eurotext, 2001.

CHAPITRE 15 ➤ IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

IG MONOCLONALE, *M-COMPONENT*, MYÉLOME

Question 126
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

J.-J. Dubost, Clermont ; lecteur référent : R. Bataille, Nantes

- Ig monoclonale = quantité excessive de molécules immunoglobuliniques toutes identiques : mêmes chaînes lourdes et légères, même site anticorps, donc toutes issues d'un même clone cellulaire (plasmocytaire ou lymphocytaire B) qui a échappé au contrôle physiologique.
- Définition appliquée aussi en pathologie à des parties d'immunoglobuline libres : chaîne légère isolée (très rarement chaîne lourde isolée), incluse tout de même, pour son importance pratique, dans le terme « Immunoglobuline Monoclonale » : composant monoclonal (*M-component*) conviendrait mieux.
- Elle se traduit sur l'électrophorèse des protéines par un pic étroit dans les gammaglobulines, plus rarement les bétaglobulines, exceptionnellement les alphaglobulines.
- L'immunoglobuline monoclonale est affirmée et typée par immunofixation ou immunoélectrophorèse.
- Son grand problème diagnostique en pratique quotidienne : « provient-elle d'un myélome ? » : donc étude à regrouper avec celle du myélome.
- Il faut différencier les proliférations malignes, myélomes (IgG, IgA, chaîne légère) et maladie de Waldenstrom (IgM), des immunoglobulines monoclonales de signification indéterminées (MGUS).
- La gravité peut aussi être due aux conséquences pathologiques directes du composant monoclonal : amylose.

I. FAIT RECHERCHER UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

- Augmentation inexpliquée de la VS, surtout en l'absence d'inflammation (CRP normale) : faire électrophorèse des protéines sériques.
- Présence d'hématies en rouleaux sur un hémogramme : faire électrophorèse des protéines sériques.

- Hypogammaglobulinémie = **piège** : le composant monoclonal peut être immédiatement filtré donc purement urinaire (protéinurie des 24 heures +/– électrophorèse ou immunofixation des protéines urinaires).
- Tassement vertébral.
- Ostéolyse et tumeur osseuse.
- Hypercalcémie.
- Insuffisance rénale.
- Neuropathies inexpliquées : types divers : faire électrophorèse des protéines et immunofixation sang et urine car composant monoclonal souvent peu important.
- Anomalie hématologique inexpliquée : cytopénie, adénopathies, splénomégalie.

II. DIAGNOSTIC POSITIF

A. Sur l'électrophorèse des protéines (B60)

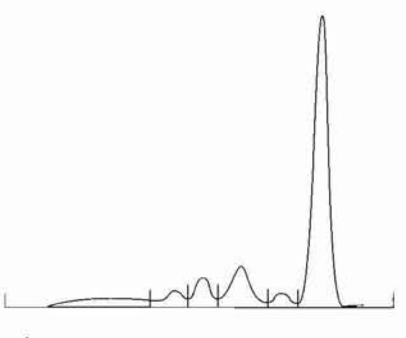
- Aspect de pic pointu à base étroite (fig. 17, cahier coul.) dans les gammaglobulines, plus rarement dans les bétaglobulines, exceptionnellement dans les alphaglobulines.
- Dans les gammaglobulines, le pic doit être différencié d'une augmentation polyclonale des immunoglobulines qui dessine un dôme à base large (maladie hépatique, auto-immune, infection chronique, processus lymphoprolifératif). Ailleurs, une autre protéine peut imiter un pic, simplement parce que ses molécules sont physiologiquement toutes identiques, dépourvues de l'extrême diversité par réarrangement génique des Ig. Dans les béta, c'est la transferrine et dans les alpha-2, une autre protéine de l'inflammation.
- Petit pic : angulation sur courbe régulière des gammaglobulines.

B. Immunofixation (plutôt qu'immunoélectrophorèse) (B180)

Affirme et identifie l'immunoglobuline monoclonale. À une chaîne lourde (gamma, alpha, mu) correspond un trait, et à même hauteur, le trait d'une seule chaîne légère lambda ou kappa (figure 17, cahier couleur). Immunoélectrophorèse : arcs de précipitation très réguliers, ventre vers la rigole de l'antiimmunoglobuline, sauf celui de la classe qui inclue le composant monoclonal : courbe de l'arc cassée par une pointe vers la rigole.

C. Cas d'une chaîne légère libre

Recherchée dans les urines, elle donne un pic sur l'électrophorèse des protéines urinaires. Elle est affirmée et identifiée (kappa ou lambda) par une immunoélectrophorèse ou une immunofixation faite sur les urines concentrées du matin.




Électrophorèse des protéines sériques

Protides totaux = 73.0 g/l   A/G =1.92

Nom	%	g/l	Normes %	g/l
ALBUMINE	65.8	48.1	58-66	40-48
ALPHA 1	1.7	1.2	2-3	1-2
ALPHA 2	11.3	8.2	9-13	6-9
BETA 1	6.8	5.0	7-9	5-6
BETA 2	3.7	2.7	3-4	2-3
GAMMA	10.7	7.8	11-15	7-11

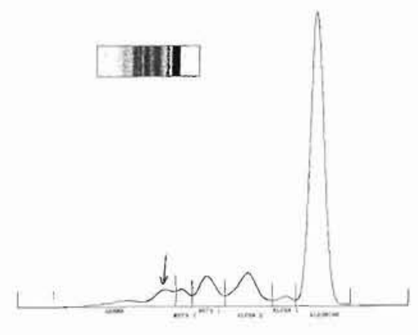
Figure 1. Aspect normal

Electrophorèse des protéines sériques

Protides totaux = 104.0 g/l   A/G = 0.78

Nom	%	g/l	Normes %	g/l
ALBUMINE	<43.8	45.5	60-71	39-46
ALPHA 1	2.2	2.3	1.4-2.7	0.9-1.7
ALPHA 2	9.1	9.5	7-11	5-7
BETA 1	< 5.1	5.3	6-9	4-6
BETA 2	2.8	2.9	2-5	1-3
GAMMA	>37.0	38.5	8-15	5-11

Figure 2. Pic monoclonal d'IgG



Electrophorèse (piège) des protéines sériques

Protides totaux = 68.0 g/l   A/G = 1.90

Fraction	%	g/l	Normes %	g/l
ALBUMINE	65.5	44.6	60-71	43-51
ALPHA 1	2.4	1.6	1.4-2.7	1-2
ALPHA 2	>11.8	8.0	7-11	5-8
BETA 1	8.7	5.9	6-9	4-6
BETA 2	3.4	2.3	2-5	1-4
GAMMA	8.2	5.6	8-16	6-12

Figure 3. Pic d'IgG entre les Béta 2 et l'arc des Gamma effondré et irrégulier

PROTEINURIE 1.14 G/L

Diurèse / 24 H :1800 ml / 24 H

Figure 4. Chaîne légère monoclonale urinaire Kappa (grand pic)

D. Conclusion

- Le biologiste doit interpréter le tracé et faire ou proposer les compléments d'analyse qu'il juge utiles, en accord avec l'observation, donc avec le clinicien.
- Réciproquement : le clinicien doit connaître les principes d'interprétation de chaque examen biologique de routine dans le domaine des Ig monoclonales.

- **ATTENTION** : si Ig monoclonale (ou suspicion de...) toute imagerie avec produit de contraste iodé est formellement contre-indiquée : risque d'insuffisance rénale aiguë : voir complications.

III. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

- Il est de la responsabilité du clinicien.
- **Capital** : est-elle due à un **cancer : myélome multiple des os** (maladie de Kahler) constamment mortel en 3 ans en moyenne ou à une prolifération monoclonale bénigne (mais à surveiller car 1 % de transformation maligne par année d'évolution). Dans ce second cas on l'appelle **MGUS** pour : *Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance* ou immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée.

Tableau 1. Étiologie d'une immunoglobuline monoclonale.

MGUS	65 %
Myélome	15 %
Amylose	8 %
Lymphome	6 %
Waldenström	2,5 %
LLC	2,5 %
Plasmocytome	1,5 %

A. Myélome

- Myélome multiple des os dit aussi maladie de Kahler (*Multiple myeloma)* (et autres étiologies malignes similaires).
- Prolifération plasmocytaire cancéreuse.
- Composant monoclonal : IgG (60 %) ou IgA (25 %) ou chaîne légère isolée (15 %) ou IgD (1 %).
- Chaîne légère : kappa deux fois plus souvent que lambda.

1. EN FAVEUR D'UN MYÉLOME

Devant une Ig monoclonale (et contre une MGUS).

- Arguments cliniques
- **Âge** : moyenne 65 ans ; exceptionnel avant 40 ans (2 %).
- **Douleur osseuse** (70 %) secondaire à ostéolyse, tassement vertébral ou fracture pathologique.
- Compression médullaire : **urgence** de décompression médicale ou chirurgicale.
- Altération inexpliquée de l'état général.
- Infections récidivantes (notamment à pneumocoque).

- Arguments biologiques
- Taux élevé de l'Ig monoclonale :
  - ≥ **30** g/L pour IgG ;
  - ≥ **20** g/L, pour IgA ;
  - ≥ **1** g/24 h pour chaîne légère urinaire.
- Taux diminué des immunoglobulines non monoclonales (90 % des cas) : IgG < 6 g/L, IgA < 1 g/L, IgM < 0,5 g/L.
- Anémie (3/4 cas) ; leucopénie, thrombopénie rares.
- Hypercalcémie : spécifique, mais 1/7 cas (forme grave).
- Insuffisance rénale 1/5 cas.

- Arguments radiologiques
- **Radiographies** des os « à moelle » : crâne, rachis, fémur, humérus, bassin.
  - **lacunes** sur divers os : rondes, bord à l'emporte-pièce = **caractéristiques** ;
  - ostéolyse ;
  - tassement vertébral d'allure tumorale ;
  - déminéralisation diffuse avec tassement d'allure ostéoporotique (trompeur, souvent avec chaîne légère isolée) ;
  - ostéo-condensation : rare ;
  - mais normalité des radios = 1/5 cas au début, donc n'exclut pas le myélome.

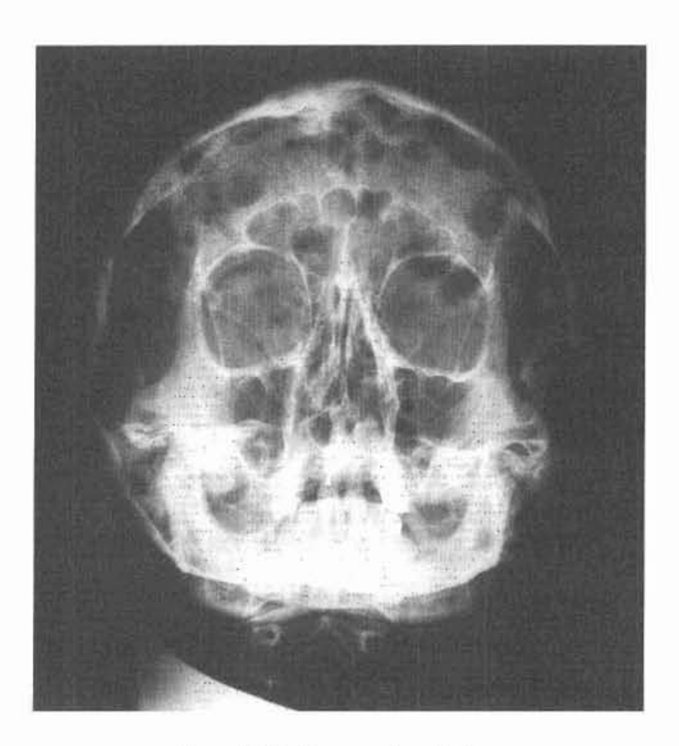


Figure 5. Myélome : crâne de face

Multiples lacunes à l'emporte-pièce de la voute crânienne.

- **IRM :** indispensable pour diagnostiquer et localiser **l'épidurite myélomateuse,** cause de compression médullaire :
  - montre plus de lésions osseuses que la radio.
- Scintigraphie osseuse : sans intérêt car hyperfixation inconstante sauf lésions fracturées qui fixent, comme toute fracture.

■ Arguments histologiques (voir figures 15 et 16, cahier couleur)

- Plasmocytes médullaires : taux élevé (>10 %), aspect dystrophique (inconstant).
- Mais distribution hétérogène des îlots de plasmocytes malins dans les os donc prélèvement normal possible par hasard donc un myélogramme normal n'exclut pas le myélome.
- Biopsie médullaire : moins de faux négatifs mais plus douloureuse donc à réserver au cas de myélogramme non concluant : immunofluorescence directe (ou immuno-histo-chimie) si nécessaire pour confirmer le caractère monoclonal de l'infiltrat plasmocytaire.
- Biopsie à l'aiguille radioguidée de lésion osseuse.

2. DIAGNOSTIC/CLASSIFICATION : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES (TABLEAU 2)

Attention : chez un patient **asymptomatique**, **sans** anémie, **sans** insuffisance rénale, **sans** hypercalcémie ni **sans** lésion osseuse, la distinction entre myélome et MGUS n'est pas urgente et pourra être faite sur l'évolution.

Tableau 2. Critères diagnostiques du myélome

• Plus de 10 % de plasmocytes atypiques Et • Présence d'un composant monoclonal sérique ou urinaire • ou de lésions ostéolytiques
Autres critères
Critères majeurs : • Tumeur plasmocytaire sur une biopsie tissulaire • Plasmocytose médullaire supérieure à 30 % • Composant monoclonal : IgG > 30 g/L ou IgA > 20 g/L ou chaîne légère > 1 g/24 h (urines)
Critères mineurs : • Plasmocytose médullaire entre 10 et 30 % • Composant monoclonal • Lésion osseuse ostéolytique • Diminution des autres immunoglobulines : IgG < 6 g/L, IgA < 1 g/L, IgM < 0,5 g/L
• Diagnostic de myélome si un critère majeur associé à un critère mineur ou trois critères mineurs dont les deux premiers.

3. PRONOSTIC

- **Le myélome est une maladie toujours fatale**
- Survie moyenne : **3 ans**, seuls 5 à 10 % des patients vivent plus de 10 ans.
- Mais, sans raison connue, quelques cas restent asymptomatiques sans traitement pendant plusieurs années.

- **Facteurs de mauvais pronostic**
- Réponse insuffisante à la chimiothérapie : meilleur argument mais demande 6 mois à 1 an.
- Plus tôt, au diagnostic :
  - insuffisance rénale ;
  - forte masse tumorale, évaluée selon Durie et Salmon (tableau 3) ;
  - béta-2-microglobuline > 3 mg/L ;
  - caryotype : délétion du chromosome 13.

Tableau 3. Classification de Durie et Salmon

Stade 1 tous les critères suivants : • Hémoglobine > 10 g pour 100 mL • Calcémie < 3 mmoles/L • Pas de lésion osseuse radiologique • Composant monoclonal IgG < 50 g/L, IgA < 30 g/L, chaînes légères < 4 g/24 h
Stade 2 : ni ceux du stade 1 ni ceux du stade 3.
Stade 3 : 1 ou plusieurs des critères suivants : • Hémoglobine < 8,5/100 mL • Calcémie > 3 mmoles • Lésions ostéolytiques multiples • Composant monoclonal IgG > 70 g/L, IgA > 50 g/L, chaînes légères > 12 g/24 h
Stade A si créatinine < 176 mcmoles/L, B si créatinine > 176 mcmoles/L.

4. TRAITEMENTS

- **Aucun**

  Tout myélome **asymptomatique** qui recoupe le stade I (Durie et Salmon) mais :
  - surveillance clinique et biologique ;
  - mensuelle d'abord puis trimestrielle si le bilan est stable ;
  - avec : hémogramme, calcémie, créatinine, électrophorèse des protéines (électrophorèse des protéines urinaires pour les chaînes légères).

■ Chimiotherapie

Pour tout myélome **symptomatique**.

- **Chimiothérapie intensive** et autogreffe si âge < 65 ans et pas de contre-indication.
- **Alkeran-Prednisone** si plus âgé :
  - réponse évaluée sur taux de composant monoclonal à l'électrophorèse sériques et/ou urinaires ;
  - si baisse puis stabilisation du composant (plateau stable) : suspendre la chimiothérapie ;
  - si réponse absente (myélomes résistants) : **polychimiothérapie** (VAD : Vincristine, Adriamycine, Dexaméthasone), ou **Thalidomide** si mauvaise tolérance prévisible ou échec de polychimiothérapie.

■ Traitements symptomatiques

- **Bisphosphonates** : hypercalcémie, prévention des complications osseuses.
- **Radiothérapie** : compression médullaire, risque fracturaire, ou à visée antalgique.
- Traitement des infections favorisé par la baisse des Ig non monoclonales et la chimiothérapie.
- Prévention : vaccination antipneumococcique.

■ Comme prolifération cancéreuse, le myélome figure sur la liste des ALD

B. Autres proliférations plasmocytaires

1. PLASMOCYTOME SOLITAIRE

- Tumeur plasmocytaire maligne **osseuse** ou **extra-osseuse**.
- Unique (solitaire) : aucune autre localisation (radiographie du squelette, IRM du rachis) ni envahissement plasmocytaire à distance (myélogramme, biopsie médullaire).
- Sécrétion d'Ig monoclonale dans 1/2 cas.
- Traitement curateur : chirurgie et/ou radiothérapie = **guérison définitive** sauf erreur diagnostique : si rechutes à distance ou extension en myélome reconsidérer le diagnostic initial (il peut s'agir d'une lésion prépondérante d'un myélome **mais** d'apparence solitaire par méconnaissance d'autres lésions occultes).

2. LEUCÉMIE À PLASMOCYTES

- Présence de **plasmocytes circulants** (> 20 % des leucocytes). Elle apparaît révélatrice (rare) ou en évolution terminale de myélome traité.
- Catastrophique : mort quoi qu'on fasse en quelques mois.

C. Maladie de Waldenström

Cancer lympho-plasmocytaire produisant une **IgM monoclonale**.

1. EN FAVEUR D'UN WALDENSTRÖM (ET CONTRE UNE MGUS) DEVANT UNE IGM MONOCLONALE

■ Arguments cliniques

- Âge moyen : 60 ans.
- **Asthénie**.
- **Syndrome tumoral** : adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie. adénopathies profondes à rechercher par : radiographie pulmonaire, échographie abdominale.

■ Arguments biologiques

- Composant monoclonal IgM net (> 5 g/L).
- Diminution des IgG ou des IgA (très inconstant).
- Présence d'un composant monoclonal urinaire.
- Anémie surtout ; thrombopénie, leucopénie rares.

2. DIAGNOSTIC

- Envahissement lympho-plasmocytaire (frottis ou biopsie médullaires).

3. PRONOSTIC

- Évolution habituellement lente : survie supérieure à 5 ans, souvent beaucoup plus.

4. TRAITEMENT

- Aucun (mais surveillance) sauf si :
  - patient **symptomatique** : important syndrome tumoral, cytopénie ;
  - complication : hyperviscosité, neuropathie, agglutinine froide, cryoglobulinémie symptomatique, amylose.
- Traitement de référence : chloraminophène ou cyclophosphamide.

D. Autres proliférations lymphocytaires

1. LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN

5 % ont une immunoglobuline monoclonale surtout IgM

2. LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

10 % ont une immunoglobuline monoclonale

3. MALADIES DES CHAÎNES LOURDES

Sécrétion d'une chaîne lourde tronquée sans chaîne légère.

- Si **alpha :** méditerranéens avec syndrome de malabsorption dû à infiltration lymphoplasmocytaire de l'intestin et de ganglions mésentériques.
- Si gamma ou mu : syndrome lymphoprolifératif : adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie.

E. MGUS

Si ce n'est rien de tout cela = MGUS (*Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance* : Immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée).

- Ig monoclonale **SANS** les critères de myélome **ni** de Waldenström.
- Types : IgG 70 %, IgM 15 %, IgA 10 %.
- Âge moyen : 70 ans, et 3 % de la population de plus de 70 ans.

1. DIAGNOSTIC

- Taux d'Ig monoclonale **faible** ≤ 30 g/L pour IgG et 20 g/L pour IgA.
- **Pas de** composant urinaire (ou < 0,3 g/24 h).
- **Pas de** lyse osseuse.
- **Pas d'**anémie, d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale (ou indépendante de l'Ig monoclonale).
- **Pas de** plasmocytose médullaire (ou < 10 %).

  Si petit composant monoclonal (< 5 g/L) et malade asymptomatique : myélogramme non obligatoire mais surveillance obligatoire.

Mais **attention** : Ig monoclonale (même à faible taux) peut être pathogène par elle-même : amylose, cryoglobulinémie, neuropathie (IgM), POEMS, agglutinine froide...

2. ÉVOLUTION

- Transformation maligne : 1 % par an.
  - donc, > 1/10 malades devenus octogénaires (diagnostic vers 70 ans) ;
  - **en** myélome, ou, si IgM, lymphome, maladie de Waldenström.
- Surveillance **à vie** indispensable (1/3 mois, puis 1/6 mois, puis 1/an), de clinique, hémogramme, calcémie, créatinine, électrophorèse, protéinurie.

III. DIAGNOSTIC DES COMPLICATIONS

A. Insuffisance rénale par tubulopathie

- Par précipitation de chaînes légères dans les tubules.
- Favorisée par déshydratation et/ou injection de produit de contraste iodé.



- Injection qui est donc **formellement contre-indiquée** si présence de composant monoclonal.
- En raison du risque d'insuffisance rénale aiguë.

B. Dépôt tissulaire d'immunoglobuline monoclonale

1. AMYLOSE AL

Voir plus loin, p. 139.

2. MALADIE DES DÉPÔTS D'IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE.

- Par dépôt tissulaire de chaîne légère, surtout kappa (maladie de Randall), plus rarement de chaîne lourde ou des deux :
  - **sans** organisation fibrillaire beta-plissée du dépôt ;
  - qui ne prend donc pas les colorations d'amylose.
- Mais **atteinte rénale constante**.
  - de type néphropathie glomérulaire (ou rarement syndrome tubulo-interstitiel) ;
  - dépôts possibles dans n'importe quel autre organe ;
  - diagnostic par immunofluorescence directe sur prélèvement d'organe atteint (rénal sauf exception) ;
  - permet d'identifier le type d'immunoglobuline déposée.
- Recherche d'immunoglobuline monoclonale sérique positive dans 8/10 cas.
- **Environ la moitié des patients ont un myélome**.

C. Hyperviscosité

- Avec les composants IgM, plus rarement IgA :
- Céphalées, hypoacousies, vertiges, troubles de conscience, voire AVC, vision trouble, hémorragie des muqueuses.
- **Faire fond d'œil** : dilatation veineuse, hémorragie rétinienne ou œdème papillaire.
- **Plasmaphérèses en urgence** dans l'attente de l'effet du traitement étiologique.

D. Cryoglobulinémie

- Immunoglobulines précipitant à froid (+ 4°) et se redissolvant à chaud.
- Prélèvement sanguin fait à 37°, transporté à 37° au laboratoire où il est :
  - incubé à 4° pendant 8 jours ;
  - cryoprécipité pesé (dosé) et redissous pour typage :
    - type I (1/3 cas) uniquement composant monoclonal pur. IgM plus souvent qu'IgG donc par hémopathie lymphoïde (maladie de Waldenström) plus que par myélome,

- type II : composant monoclonal (IgM à activité de facteur rhumatoïde) lié à ses cibles : IgG polyclonales,
- type III : tout polyclonal,
- types II et III = cryoglobulines dites **mixtes** car composées de plusieurs classes d'immunoglobulines : elles sont associées à :
  - hémopathies (myélome, Waldenström),
  - infections diverses (hépatite C surtout),
  - maladies auto-immunes (lupus, Sjögren).
- Symptomatologie :
  - la majorité des cryoglobulines est asymptomatiques : 90 % dans l'hépatite C ;
  - sinon : manifestations :
    - cutanée : purpura, nodules, ulcère, bulles, urticaire,
    - curieusement, syndrome de Raynaud inconstant,
    - articulaire : arthralgies,
    - rénale : glomérulonéphrite membrano-proliférative,
    - neurologique polyneuropathie sensitive ou sensitivomotrice, mononeuropathie multiple.
- Biologie (en dehors de la cryoglobuline elle-même) :
  - C4 du complément abaissé : activation *ex vivo* ? ;
  - sérologie rhumatoïde positive (IgM à activité anti-IgG) ;
  - fausse VS basse ;
  - erreurs de dosage (fluctuations) des immunoglobulines.

E. Composant monoclonal à activité anticorps : surtout IgM

- IgM monoclonale à activité **anti-MAG** (*Myelin associated glycoprotein*) : cause une neuropathie périphérique démyélinisante mais, à l'inverse, devant la neuropathie, la recherche d'anti-MAG est inutile s'il n'y a pas d'IgM monoclonale.
- IgM kappa à activité **anti-I** cause la maladie des agglutinines froides :
- IgM monoclonale à activité **anti-IgG :** sérologie rhumatoïde positive, cause une cryoglobuline type II mais pas de PR.

F. Divers : très rares

- **POEMS** (*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-Component, Skin disorders*) :
  P = polyneuropathie (démyélinisante, hyperprotéinorachie) ;
  O = organomégalie (hépatomégalie, adénopathie, splénomégalie) ;
  E = endocrinopathie, hypothyroïdie, diabète, hypogonadisme ;
  M = composant monoclonal (toujours lambda et souvent IgA lambda) ;
  S = atteinte cutanée (hyperpigmentation, angiome, aspect sclérodermiforme).
  Aussi : thrombocytose très fréquente, parfois anasarque :
  - **jamais de dépôts amyloïdes,**

- dyscrasie plasmocytaire : plasmocytome (guérison de **tout** quand son exérèse est complète) ou myélome ostéocondensant ou MGUS.

- **Syndrome de Schnitzler** : urticaire chronique, ostéocondensation, syndrome inflammatoire et IgM monoclonale.
- **Syndrome de fuite capillaire** :
  - par fuite des protéines hors du secteur vasculaire ;
  - choc hypovolémique avec hémoconcentration mais hypoalbuminémie ;
  - avec Ig monoclonale dans 9/10 cas (le plus souvent IgG kappa).
- **Associations** (moins rares) :
  - Ig monoclonale qui régresse en rémission ou après guérison de :
    - infection chronique : endocardite, infection virale, parasitaire (IgM),
    - maladie auto-immune,
    - déficit immunitaire ;
  - **autres associations** : hépatopathies, mucinose papuleuse (IgG lambda), maladie de Gaucher.

IV. CAS DES AMYLOSES AL

- Par dépôt extra-cellulaire de chaîne légère, en **fibrilles beta-plissées** (associés à d'autres protéines). Configuration caractéristique mais commune à **toutes les amyloses**.
- Composant monoclonal : comporte une chaîne lambda (ou n'est qu'une chaîne lambda libre) dans 2/3 cas.

  IgG (50 %), chaîne légère libre (33 %), IgA (12 %), IgM (5 %).
- **Moins du quart des patients ont une prolifération maligne**, le plus souvent un myélome, plus rarement une maladie de Waldenström.
- **Mais pronostic encore pire s'il n'y en a pas : résiste aux traitements.**

A. Signes

Âge moyen 65 ans avec :

- Rein (80 %) : protéinurie (albumine), syndrome néphrotique, insuffisance rénale.
- Cœur (33 %) : **cardiopathie hypertrophique restrictive :** échographie : aspect des parois, granité et brillant, caractéristique.
- Nerfs : sont caractéristiques de l'amylose AL : syndrome du canal carpien (25 %) ; neuropathie axonale avec dysautonomie fréquente et frappante (hypotension orthostatique).
- Autres localisations : macroglossie (25 %), ecchymose palpébrale très évocatrices d'amylose AL ; purpura, papules (visage) ; hépatomégalie, splénomégalie ; arthropathie (épaules comme avec « épaulettes » allure de footballeur américain) troubles de la coagulation (déficit en facteur X).

- Plus tard (50 %) : altération de l'état général, asthénie, amaigrissement.

Pendant ce bilan initial, faire rechercher et relire après coloration au rouge Congo toute biopsie ancienne que le patient a pu avoir (canal carpien opéré, biopsie digestive...) mais sans rouge Congo à l'époque faute d'y avoir pensé.

B. Diagnostic : histologie

- Prélever en accès facile : glande salivaire accessoire surtout, graisse sous cutanée (abdomen) ; si négatives : biopsie rectale (risque de perforation) ou médullaire.
- **Toujours prévenir l'anatomo-pathologiste de la suspicion d'amylose** si elle a été évoquée sur le bilan : il cherchera des :
  - dépôts extra-cellulaires amorphes colorés par le **rouge Congo**, pathognomoniques de l'amylose quel qu'en soit le type ;
  - permanganate résistants ;
  - **typage AL** par immunofluorescence directe avec antisérum anti-lambda et anti-kappa (ou immuno-histo-chimie).
- Si recherche négative, biopsier un organe symptomatique (rein, nerf, foie, myocarde).

C. Pronostic

Épouvantable : survie moyenne : 18 mois, à peine 6 mois si insuffisance cardiaque.

D. Traitement

- Chimiothérapie intensive avec autogreffe de moelle si âge < 65 ans et si pas de contre-indication : résultat inconstant, moins bon que dans myélome.
- Chimiothérapie classique dans les autres cas : Melphalan-Prednisone ou Dexaméthasone forte dose.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- Brouet J.C., « Cryoglobulinémie » in Kahn M.F., Zolter A.P., Meyer O., Piette J.C., *Maladies et syndromes systémiques*, Paris, 2001, Médecine-Sciences, Flammarion, 1099-1104.
- Grateau G., « Amyloses », in Kahn M.F., Zolter A.P., Meyer O., Piette J.C., *Maladies et syndromes systémiques*, Paris, 2001, Médecine-Sciences, Flammarion : 1279-1308.
- Kyle R.A. *et al.*, « Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma », *Mayo Clin Proc.*, 2003 ; 78 : 21-33.

  Kyle R.A. *et al.*,« A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance », *N. Engl. J. Med.*, 2002 ; 346 : 564-569.
- Kyle R.A., Greipp P.R., « Amyloidosis (AL) Clinical and Laboratory Features in 229 cases », *Mayo Clin Proc.*, 1983 ; 58 : 665-683.

CHAPITRE 16 ➤ TRANSPLANTATIONS D'ORGANES. ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES. PRINCIPE DE TRAITEMENT ET DE SURVEILLANCE. COMPLICATIONS ET PRONOSTIC, ASPECTS ÉTHIQUES ET LÉGAUX

Question 127a
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

E. Morelon, Paris-Necker ;
lecteur référent : Y. Le Branchu, Tours

I. ÉPIDÉMIOLOGIE DES TRANSPLANTATIONS (FRANCE, 2001)

A. Pénurie de donneurs

- 1/10 malades en attente d'organe vital (cœur, foie, poumons) **meurt** sur la **liste d'attente**.
- Pour le rein, attente prolongée en hémodialyse.
- Pénurie qui pousse à recourir de plus en plus aux donneurs décédés âgés, au risque de greffons de moins bonne qualité.
- Développement de dons par donneurs vivants, mais nombre possible plus limité (voir législation).
- Problématique différente en fonction de l'organe.

B. Rein

- 30 000 patients en insuffisance rénale terminale.
- Presque tous en hémodialyse (coûteuse).
- 2 000 greffes faites par an.
- Chaque greffe économise 300 000 euros en tenant compte seulement des traitements.
- De plus survie au moins aussi longue et de meilleure qualité que dialyse.
- **Mais pénurie de greffon, qui s'aggrave** malgré de plus en plus de prélèvements chez donneurs vivants et donneurs décédés (mais de plus en plus âgés).
- Donc augmentation de liste d'attente et des délais : 5 000 inscrits.
- **Indication** : toute insuffisance rénale terminale.

- **Contre-indications** : sérologie HIV positive, cancer récent ou évolutif, très mauvais état vasculaire, toute autre pathologie réduisant l'espérance de vie à moins de deux ans ; contre-indication relative : infection en cours.

C. Foie

- 1 500 inscrits en attente.
- 800 greffes en 2001.
- 88 décès en attente de greffe.
- **Indications** : hépatites aiguës fulminantes, hépatopathies congénitales, diverses cirrhoses, certains cancers du foie.
- **En progrès** : meilleures indications, meilleures techniques chirurgicales et meilleur traitement immunosuppresseur.

D. Poumons

- 137 inscrits sur listes.
- 91 greffes réalisées.
- 28 patients décédés en attente de greffe.
- **Indications** : broncho-pneumopathie chronique obstructive, mucoviscidose, fibrose pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : possibilité de greffe du bloc cœur-poumons.

E. Cœur

- 802 patients sur liste.
- 316 greffes réalisées.
- 108 décédés en attente de greffe.
- **Indications** : cardiopathies dilatées quelles qu'elles soient : idiopathique, ischémique, valvulaire ; certaines cardiopathies congénitales.

F. Pancréas

- 60 greffes en 2001.
- **Indications** : diabétique de type I en insuffisance rénale chronique donc transplantation du bloc **pancréas-rein** (9/10 cas) ; permet arrêts d'hémodialyse et d'insuline ; prévient les complications du diabète et de l'insuffisance rénale terminale.
- Greffe d'îlot de Langherans : technique en développement, prometteuse.

G. Intestin

- 7 transplantations en 2001.
- **Indications très limitées** : enfant en nutrition parentérale totale.

H. Transplantations multiples

- Cœur-poumons, rein-pancréas, plus rarement rein-foie, cœur-rein, exceptionnellement foie-intestin.

II. IMMUNOLOGIE DU REJET

A. Généralités

- Mêmes mécanismes immunologiques du rejet pour tous les organes transplantés.
- Mais conséquences et traductions cliniques du rejet différentes d'un organe à l'autre.

B. Mécanismes d'immunisation (allo-antigènes du donneur apportés par le greffon)

1. ALLO-IMMUNISATION DIRECTE

- Surtout responsable du rejet **aigu**.
- Migration (dès levée des clamps) de cellules dendritiques du **donneur** dans ganglions et rate du **receveur**.
- Elles présentent aux lymphocytes T du **receveur** les produits des allèles HLA propres au **donneur**.
- Reconnaissance directe, activation et prolifération de ces lymphocytes **du receveur** en clones allo-réactifs.
- Dont clones TCD4 ou TCD8 reconnaissant respectivement les antigènes de classe II ou de classe I du **donneur** sur cellules du greffon.
- Lymphocytes migrant dans l'organe greffé pour y produire des cytokines pro-inflammatoire de type Th I : interféron γ, TNFα etc. sécrétés par TCD4 **et** TCD8.
- De plus, effet cytotoxique direct de TCD8 sur cellules du greffon.
- Aussi TCD4 facilitant la production d'allo-anticorps par les B du receveur, anticorps qui participent aux lésions.

2. ALLO-IMMUNISATION INDIRECTE

- Surtout dans rejet chronique.
- Cellules dendritiques du **receveur**.
- Captent, apprêtent, présentent des peptides provenant de cellules du **donneur**.
- Notamment : peptides dérivés des antigènes HLA mais aussi d'antigènes mineurs d'histocompatibilité et de toute protéine à polymorphisme allélique, à condition qu'il y ait une différence d'allèle entre donneur et receveur : **compatibilité = affaire du génome entier**.

Transplantations
Immunosuppresseurs

III. COMPATIBILITÉ TISSULAIRE : LES RÈGLES

A. Autorisation de la greffe

Seulement si donneur-receveur sont :

- Identiques dans groupes ABO.
- Identité non nécessaire immunologiquement, mais nécessaire éthiquement : sans elle, accumulation en attente de greffe des receveur O, immunologiquement **donneurs** universels mais **receveurs** restreints aux greffons de leur groupe O.
- Rhésus non pris en compte.

B. HLA pris en compte pour transplantation rénale, pas pour les autres

- Greffons rénaux distribuées en fonction de compatibilité HLA pour locus HLA-A, HLA-B (classe I) et HLA-DR et HLA-DQ (classe II).
- Pour réaliser le plus grand nombre d'identités (0 à 6) car meilleure survie à long terme du greffon ; cependant notion controversée.
- Mais surtout retenir que **des incompatibilités HLA ne sont jamais une contre-indication à la transplantation d'organes**.

IV. MÉCANISMES DE L'ACTIVATION LYMPHOCYTAIRE

A. Ensemble appelé premier signal d'activation

- Interaction TCR sur lymphocytes TCD4 ou TCD8 avec complexe peptide + HLA sur cellules dendritiques : soit présentation directe soit présentation indirecte (voir p. 143).
- Agrégation des « récepteurs pour l'antigène » *(TCR, T cell receptor).*
- Phosphorylation des tyrosines du complexe CD3 associé au TCR.
- Puis activation de protéines kinases associées au CD3.
- Puis mise en jeu de voies de transduction du signal.
- Avec augmentation du calcium intra-cellulaire.
- Lequel active la calcineurine.
- Laquelle active, en le déphosphorylant, le facteur de transcription NFAT.
- Qui migre dans le noyau, et se fixe sur les promoteurs de gênes codant pour plusieurs cytokines dont IL 2.
- Mais nécessité d'un deuxième signal **simultané** pour activation complète, appelé signal de co-activation.
- Initié par liaison CD28 ou CD40-ligand des lymphocytes T avec leurs ligands respectifs sur les cellules présentatrices de l'antigène.

B. Conséquences

- Activation complète des lymphocytes T annoncée par expression de chaîne alpha du récepteur IL 2 **et** par synthèse d'IL-2.
- Action autocrine et paracrine d'IL 2 sur le récepteur de haute affinité.
- Mise en jeu par celui-ci d'autres voies de transduction intracellulaire via protéine kinase mTOR (*mammalian target of rapamycin*).
- Progression des lymphocytes dans le cycle cellulaire en G1 puis en phases S, étape initiale d'expansion clonale. Les signaux contrôlés par facteurs de prolifération sont regroupés sous le nom de signal 3.

V. TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

Voir aussi chapitre 17, p. 159-169.

A. Principes généraux

- Débutés en per-opératoire lors de l'intervention de transplantation.
- **Poursuivis tout au long de la vie.**
- Arrêt ou mauvais observance = risque de rejet aigu, même après des années de traitement.
- Association de plusieurs immunosuppresseurs de mode d'action différent mais complémentaire :
  - inhibiteurs de la calcineurine (**ciclosporine et tacrolimus**) ;
  - corticostéroïdes ;
  - inhibiteurs de synthèse des purines (Azathioprine ou Mycophénolate Mofetil) ;
  - inhibiteurs de mTOR (sirolimus et évérolimus) ;
  - de plus, en induction (premiers jours) :
    - antithymocyte ou antilymphocytes T (sérums polyclonaux de cheval ou de lapin),
    - monoclonaux anti-CD3 (OKT3) ou antirécepteur de l'IL-2 : Basiliximab ou Daclizumab.

B. Modalités

- Antibiotiques et antiviraux en début de greffe car immunodépression = surinfection fréquente, bactérienne ou virale.
- D'autant que forte dose d'immunosuppresseurs au début, puis dose abaissée pour traitement d'entretien.
- Donc recherche du meilleur équilibre entre prévention la plus efficace du rejet, et effets secondaires les plus limités possible.
- Attention : beaucoup d'immunodépresseurs sont métabolisés par cytochrome P 450 :

- si cytochrome stimulé par autre médicament : sous-dosage de l'immunosuppresseur ;
- si inhibé par autre médicament : surdosage de l'immunosuppresseur ;
- donc éviter d'associer des médicaments à métabolisme hépatique ou, si impossible, surveiller les taux sériques des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, ou autres si dosages disponibles).

C. Immunosuppression non spécifique = risques

- Diminution non sélective des défenses immunitaires et pas seulement inhibition des clones allo-réactifs contre antigène HLA du donneur.
- Diminution des défenses à médiation cellulaire, donc risque d'infections intra-cellulaires :
  - virales : cytomégalovirus (CMV) et herpès virus donc prévention par antiviraux (Valacyclovir® ou Gancyclovir®) ;
  - parasites intra-cellulaires : pneumocystose : prévention triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®) ; traite et prévient aussi les infections urinaires ;
  - champignons : prévention par amphotéricine B *per os* ou fluconazole (Triflucan®). Tous traitements prophylactiques en général pour 3 à 6 mois post-transplantation.
- Prévention des effets secondaires des corticoïdes :
  - inhibiteurs de pompe à protons : oméprazole (Mopral®) ;
  - prévention de l'ostéoporose : diphosphonates.

D. Principe de surveillance et traitement

- Complications de la transplantation = nombreuses, différentes selon le délai qui sépare de la greffe.
- Donc suivi médico-chirurgical à **court**, **moyen** et **long terme**.
- **Attention** : rejet chronique nécessite un traitement permanent par les immunosuppresseurs même s'ils sont moins fortement dosés à cette période qu'immédiatement après greffe.
- Mais pas de preuve formelle que l'immunosuppression améliore le rejet chronique.

1. SURVEILLANCE

- Détection et traitement précoce des complications de la greffe et de l'immunosuppression.
- Surveillance systématique : consultation spécialisée, fréquence plus élevée au début, diminuée ensuite, exemple : un an après greffe de rein : biologie tous les 3 mois, consultation spécialisée tous les 6 mois.

- Comporte :
  - clinique, notamment signes **dermatologiques** et **gynécologiques** (2 risques cancéreux de l'immunosuppression, voir p. 151, 152) ;
  - bilan biologique systématique, notamment pour détecter une défaillance progressive du greffon (elle est signe de rejet), ou les complications des immunosuppresseurs ;
  - autre : hématologie, bilan métabolique, recherche d'infection ;
  - recherche et correction des facteurs de risque cardio-vasculaires, principale cause de mortalité après transplantation rénale ;
  - dosage des taux résiduels des immunosuppresseurs (qui ont été pris la veille) pour adapter leur posologie ;
  - si suspicion de rejet : biopsie du greffon ;
  - **biopsies systématiques** du fait de l'absence de signes précoces de rejet : **greffe de cœur** (ECG, échographie etc. sont trop tardifs), donc biopsies systématiques à intervalles bimensuels même si le greffon fonctionne bien ;
  - imagerie adaptée à chaque organe : écho-doppler hépatique, échographie rénale, cardiaque etc. ; également imagerie pour dépistage précoce des cancers ;
  - examen de radiographie interventionnelle : coronarographie, artériographie ;
  - prise en charge de ces complications : toujours en milieu spécialisé.

2. COMPLICATIONS POST-TRANSPLANTATION

■ Chirurgicales

- Toutes : risque vasculaire immédiat en per-opératoire : thrombose artérielle, hémorragie et, en post-opératoire précoce (24/48 premières heures), hématome, abcès.
- Complications selon l'organe greffé :
  - fuite urinaire ou sténose urétérale (rein) ;
  - fuite biliaire ou sténose biliaire (foie) ;
  - rupture d'anastomose bronchique ou sténose bronchique (poumons).

■ Complications médicales immédiates

- Pas de reprise de fonction du greffon : liée surtout à la mauvaise qualité du greffon, état du donneur, durée d'ischémie.
- Peut nécessiter une retransplantation en urgence (cœur, foie) ou retour en hémodialyse (rein) ou entraîner le décès du patient.
- Complications immunologiques = rejets.

VI. LES REJETS

A. Rejet hyperaigu (ou suraigu)

- **Quelques minutes à quelques heures après levée de clamps des vaisseaux**
- Destruction rapide du greffon.
- Due aux anticorps préexistants à la greffe, synthétisés par le **receveur**.
- Donc immunisation préalable à la greffe du **receveur** contre le **donneur**.
- Secondaire à transfusion sanguine, grossesse, ou transplantation antérieures : donc contact fortuit avec antigènes HLA du type de ceux du donneur mais présents dans sang transfusé,ou chez le fœtus (ceux du père), ou sur un des greffons précédents (autre donneur).

1. CIBLE

- Endothélium vasculaire du greffon : activation du complément → activation des cellules endothéliales → rétraction → exposition de la matrice extra-cellulaire, qui a une activité procoagulante.
- D'où thrombose artérielle complète → ischémie → nécrose du greffon.

2. PRÉVENTION : *CROSS MATCH*

- Mise en contact **obligatoire** de **sérum** du receveur et lymphocytes du donneur en présence de complément : si anticorps du receveur anti-donneurs, lyse des lymphocytes du donneur par complément activé sur anticorps du receveur fixés aux antigènes HLA du donneur.
- Technique plus sensible en cytométrie de flux.
- **Si *cross match* positif** (présence d'anticorps cytotoxiques) avec sérum du donneur prélevé **le jour** de la greffe : **contre-indication absolue à la transplantation rénale**.
- Si *cross match* positif avec sérum plus ancien : greffe possible mais risque de rejet aigu accéléré sévère.

B. Rejet aigu (figure 18, cahier couleur)

- Rejet dit aigu du 4e jour à la fin du 6e mois après la greffe.
- Dû à infiltration du greffon par cellules mononucléées du **receveur**.
- Diagnostic par biopsie : infiltrat mononucléé, œdème interstitiel, lésions vasculaires, lésions des cellules de l'organe greffé par cellules mononucléées = TCD4, TCD8, lymphocytes B, monocytes-macrophages, des polynucléaires aussi.
- Traitement en urgence : tout retard peut permettre l'installation de séquelles irréversibles.
- Donc dépistage du rejet aigu **le plus tôt possible**.

Incidence et signes cliniques et paracliniques en fonction de l'organe greffé.

- **Rein :** 15 à 30 % dans la 1re année :
  - insuffisance rénale aiguë : donc éliminer toute autre cause d'insuffisance rénale ;
  - parfois augmentation de volume du greffon (palpation, échographie) ;
  - faire une biopsie du greffon (en l'absence d'autres explications de l'insuffisance rénale).
- **Foie :** dépistage par biologie systématique : cholestase plus que cytolyse :
  - aussi fièvre, ascite, augmentation de volume du foie ;
  - biopsie : infiltrat portal de cellules mononucléées, lésion des canaux biliaires inter-lobulaires et des cellules endothéliales vasculaires.
- **Pancréas** : diminution du peptide C, augmentation des besoins d'insuline, réapparition du diabète...
- **Cœur** : clinique, électrocardiogramme, échographie trop tardifs.
  - donc diagnostic sur **biopsies endomyocardiques faite systématiquement à intervalles réguliers** ;
  - pour mémoire, on peut constater (mais trop tard) : fièvre, microvoltage ECG, dysfonction cardiaque à échotomographie.

C. Rejet chronique (voir figures 19, 20, cahier couleur)

- **Principal problème actuel**, depuis les progrès de prévention du rejet aigu.
- Dysfonction progressive du greffon par détérioration lente irréversible.

TRADUCTION CLINIQUE : DÉPEND DE L'ORGANE GREFFÉ

- **Rein** : fréquence élevée : 1re cause de perte de greffon après un an de transplantation :
  - insuffisance rénale chronique, HTA, protéinurie ;
  - biopsie : fibrose interstitielle, atrophie tubulaire, glomérulopathie d'allogreffe, endartérite oblitérante.
- **Cœur** : fréquent, et très fréquent à 5 ans après greffe : 2 à 5 cas sur 10, trouble du rythme, infarctus silencieux, insuffisance cardiaque :
  - coronaropathie avec hyperplasie concentrique de l'intima : diagnostic par coronarographie et échographie endocoronaire.
- **Poumons** : très fréquent : 4 à 5 cas sur 10, à 5 ans :
  - bronchiolite oblitérante ;
  - biopsie : fibro-inflammation centrée sur les bronchioles terminales progresse jusqu'à leur obstruction complète par bourgeons fibreux, destruction de la paroi bronchiolaire et de ses constituants.
- **Foie** : rare : 1/20 cas :
  - cholestase, biopsie : raréfaction canalaire (ductopénie) et artériopathie oblitérante à cellules spumeuses.

VII. COMPLICATIONS INFECTIEUSES

- **Deuxième cause de mortalité.**
- Tout type d'infection mais plus spécialement : germe intracellulaire
- Surtout les 6 premiers mois post-greffe, période de fort traitement immunodépresseur.
- Infection et tumeur chez le greffé similaires à celles du SIDA.

A. Virus

1. CYTOMÉGALOVIRUS

- **Fièvre**, leucopénie, thrombopénie, pneumopathie, hépatite (virus, cytolytique), atteinte des muqueuses, myocardite.
- Parfois associées à un rejet aigu.
- **Traitement** : curatif = Ganciclovir® parentéral.
- Préventif : Ganciclovir® oral ou Valganciclovir® ou Valaciclovir®.

2. EBV (*EPSTEIN-BARR VIRUS*)

- Fièvre, angine, splénomégalie, adénopathie, hépatite cytolytique.
- Souvent syndrome lympho-prolifératif polyclonal ou monoclonal associé.
- Plus sévère s'il s'agit d'une **primo-infection** à EBV (enfants).

3. HERPÈS VIRUS SIMPLEX ET VIRUS VARICELLE-ZONA

- Fréquente : **traitement** : Aciclovir®, Valaciclovir®.

4. AUTRES VIRUS

- Papillomavirus donc verrues, condylomes = anus, col utérin.
- BK virus : néphrite interstitielle chez le patient transplanté rénal.

5. HÉPATITE VIRALE B OU C

- Patients en insuffisance rénale chronique = vaccination systématique, donc hépatite B devenue rare dans cette population.
- En revanche augmentation de l'hépatite C (pas de vaccin disponible) à 1/5 patients en hémodialyse.
- Fréquemment sous forme d'hépatite chronique, cirrhose plus fréquente que chez le normal, risque d'hépatocarcinome.
- Cirrhose traitable par transplantation hépatique mais risque de récidive sur greffon.
- **Traitement** : virus B = Lamivudine, Adefovir, anticorps anti-HBS ; virus C = Interféron et Ribavirine, nette amélioration du pronostic par association des deux.

B. Bactéries

- Incidence variable selon organe transplanté.
- Symptomatologie abâtardie par corticoïdes = masquent fièvre, inflammation etc.
- Particularité des transplantés : incidence plus grande que la normale d'infection à germes intra-cellulaires :
  - mycobactérie atypique, bacille de Koch, listériose, nocardiose ;
  - possible pyélonéphrite aiguë du greffon : fréquente après transplantation rénale ; surtout = porte d'entrée de septicémie grave.

C. Parasitose, infection fongique

- *Pneumocystis carinii* mais prophylaxie très efficace par triméthoprim-sulfaméthoxazole (Bactrim®).
- Infection fongique : candidoses, aspergilloses, cryptoccoses. Plus fréquente si greffe de foie ou de poumons.

D. Conduite à tenir chez le greffé fébrile

- Recherche d'une virose simple : épidémie, cas dans l'entourage.
- Sinon :
  - transfert en milieu spécialisé ;
  - prise en charge immédiate : recherche **d'infection grave ou d'un rejet** ;
  - tout retard au diagnostic, donc au traitement, est dangereux.

VIII. AUTRES COMPLICATIONS

A. Complications tumorales

- Dépistage précoce des cancers post-transplantation : surveillance systématique = vraie priorité dans le suivi des patients transplantés.
- **Donc surveillance dermatologique et gynécologique impérativement tous les ans.**
- Cancer = 3^{e} cause de décès après transplantation rénale, car 3 à 5 fois plus de risques chez transplanté rénal que chez le normal.
- Les principaux cancers sont liés à oncogénèse virale :
  - donc surtout cutanés : 5/10 cas ; type spinocellulaire ;
  - par ailleurs lymphomes liés à EBV ;
  - maladie de Kaposi liée au virus HHV8 ;
  - cancer de la vulve et de l'anus : papilloma virus PV16 comme chez le normal, et nombreux autres types viraux dépourvus de potentiel oncogène chez le normal ;
  - cancer du col utérin lié à papilloma virus ;

 - cancer de la langue ou carcinome hépatocellulaire ;
 - cancer du rein propre à transplantation rénale.

B. Complications cardio-vasculaires

- Première cause de mortalité (greffe de rein).
- 5 fois plus fréquentes chez transplantés que chez le normal (à âge et sexe égaux).
- Facteurs de risque multiples :
  - antécédents cardio-vasculaires préexistant à la greffe ;
  - HTA, insuffisance rénale puis hyperlipidémie, diabète, en partie au moins favorisés par le traitement immunodépresseur.
- HTA = 8/10 greffés rénaux :
  - très néfaste pour l'appareil cardio-vasculaire **et pour le rein greffé** ;
  - traitement vigoureux nécessaire.
- Diabète et hyperlipémie fréquents après transplantation d'organe : dus en partie aux immunosuppresseurs.

C. Récidive de la maladie initiale sur le greffon

- Néphropathie glomérulaire cause de l'insuffisance rénale motif de greffe, notamment au cours des maladies systémiques.
- Suspectées sur l'apparition d'une protéinurie, à confirmer par biopsie du greffon.
- Pour hépatite (B et C) et hépatocarcinome : récidive possible sur greffon hépatique.

D. Complications iatrogènes des immunosuppresseurs : profil de toxicité différent selon les molécules

- Néphrotoxicité : **inhibiteurs de la calcineurine** :
  - insuffisance rénale chronique : lésions histologiques difficiles à distinguer du rejet chronique ;
  - néphrotoxicité aiguë et chronique responsable d'insuffisance rénale chronique chez transplantés de foie, cœur ou poumon ;
  - protocoles en cours de développement pour limiter cette néphrotoxicité ;
  - possibilité plus rare de micro-angiopathie thrombotique avec les mêmes molécules.
- HTA : ciclosporine, tacrolimus, corticoïdes.
- Hématologie (leucopénie, thrombopénie, anémie) : rapamycine, mycophénolate mofétil, azathioprine, cyclophosphamide.
- Hyperlipidémie : ciclosporine, rapamycine, corticostéroïdes.
- Diabète : corticostéroïdes, tacrolimus, ciclosporine.

- Dermatologie : hypertricose, hyperplasie gingivale : ciclosporine ; alopécie : tacrolimus.
- Acné : corticoïdes, rapamycine.
- Autre complication : **ostéoporose** :
  - 6/10 cas après greffe de rein ;
  - fracturaire (avec fracture par insuffisance osseuse) : 1/10 cas ;
  - surtout due aux corticoïdes, moins aux inhibiteurs de calcineurine ;
  - de plus, favorisée par ostéodystrophie rénale préexistant à la greffe (os d'insuffisance rénale chronique).

E. Transplantation et grossesse

1. GROSSESSE CONSIDÉRÉE COMME À FAIBLE RISQUE APRÈS 2 ANS DE TRANSPLANTATION SI :

- Bonne fonction rénale.
- Pas d'hypertension.
- Pas de protéinurie.

2. COMPLICATIONS

- **Pour la mère** : infections urinaires, anémie, protéinurie, HTA, épisode prééclamptique. Éclampsie d'autant plus fréquente que TA plus élevée et/ou qu'existe une protéinurie ou une insuffisance rénale chronique.
- **Pour l'enfant :** prématurité, hypotrophie plus fréquentes que dans population générale.
- **Problème des immunosuppresseurs** : corticoïdes, ciclosporine et azathioprine autorisés pendant la grossesse.

  Sirolimus, mycophénolate mofétil déconseillés car risque malformatif non évalué.

F. La transplantation figure sur la liste des ALD

IX. PRONOSTIC CONCERNANT LE GREFFON

A. Survie du greffon

- **De plus en plus longue grâce aux meilleures technique chirurgicale, immunosuppression, prévention des complications.**

B. Mais dépend aussi

1. DU DONNEUR

- Donneur **vivant** : meilleure qualité de greffon que donneur **décédé**.
- **Âge** du donneur : d'autant meilleure que plus jeune.
- Cause du **décès** (pour donneur décédé).

2. DU RECEVEUR

- **Défavorable** si receveur en mauvais état avant la greffe.
- Pathologies associées plus nombreuses.
- Antécédents d'une ou plusieurs transplantations antérieures, d'autant plus défavorable que nombre plus élevé.
- Compatibilité HLA donneur/receveur imparfaite.

3. DU GREFFON

- Ischémie froide plus ou moins longue, facteur important mais mal maîtrisé.

4. SURVIE DU GREFFON – SURVIE DU DONNEUR

- Très souvent identiques pour organes vitaux : cœur, foie, ou poumon : car défaillance du greffon le plus souvent fatale.
- Distinctes pour greffe de rein car possibilité après défaillance du greffon de retour en dialyse et de nouvelle greffe.

Tableau : résultat des greffes en fonction des organes d'après le rapport d'activité de l'EFG, 2002

Type de transplantation	Survie du patient % à 1/5/10 ans	Survie du greffon % à 1/5/10 ans	Durée médiane de survie de greffon (mois)
Rein	94/85/ND	89/78/60	136
Foie	78/67/61		190
Cœur	71/60/42		100
Poumon	67/39/ND		ND
Pancréas	ND	82/70/ND	ND

X. ASPECTS ÉTHIQUES ET LÉGAUX

A. Transplantation : exclusivement dans hôpitaux agréés

B. Inscription obligatoire

- Sur liste d 'attente gérée par Établissement Français des Greffes (EFG).
- Mise à jour périodique de la liste : greffes réalisées, décès en attente, autres raisons de retrait.

C. Une seule équipe (multidisciplinaire) de greffe par malade

D. Rôle de l'Établissement Français des Greffes (EFG)

- Objectif général de l'EFG : égalité d'accès aux soins (échange d'organes entre régions), informations sur durée statistique d'attente sur liste, obligatoirement communiquées par équipe de greffe au malade lors de son inscription.
- Information du public, sensibilisation : promouvoir l'expression de **la position de chacun** pour ou contre le prélèvement à sa mort.
- Incitation à **la** faire connaître autour de soi, donc à en parler.
- Promotion du prélèvement : dans les hôpitaux généraux (forfaits greffon).
- Formation des coordinateurs hospitaliers et animateurs de réseaux de greffe.
- Bilan :
  - augmentation effective du nombre de prélèvement (par 10^6 habtants/an) passé de 15 en 1995-2000 à 20 en 2001-2002 ; moyenne européenne : 15, Espagne > 30 ;
  - règle de distribution : varie selon les organes : exemple : compatibilité HLA premier critère dans l'attribution des reins ; typage HLA non pris en compte dans l'attribution des autres organes.

E. Législation concernant les donneurs vivants (loi de bioéthique 2004)

- Don possible d'un rein, plus rarement d'un lobe hépatique ou pulmonaire.
- Selon loi de bioéthique en cours de révision en 2004 : autorisation de don à élargir selon les modalités suivantes.
  - don gratuit librement consenti après avis éclairé ;
  - donneur = soit père, mère, fils, fille, frère, sœur, ou conjoint du malade à greffer. Greffe possible de grands-parents, oncle ou tante,

Transplantations Immunosuppresseurs

cousin germain, cousine germaine, conjoint du père ou de la mère du malade et de toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le malade à greffer.

- **Procédure légale avant le don** :
  - autorisation d'un comité d'experts pour donneur majeur (sauf père ou mère du receveur : pour ceux-ci, seulement lorsque le magistrat chargé de recueillir le consentement l'estime nécessaire) ;
  - donneur préalablement informé par comité d'experts des risques encourus, des conséquences du prélèvement ;
  - donneur qui doit exprimer un consentement devant le président du tribunal de grande instance ou le magistrat désigné par lui ;
  - celui-ci s'assure au préalable que le consentement est libre et éclairé ;
  - mais consentement révocable sans autre forme de procès et à tout moment ;
  - si donneur obligé de contribuer à l'entretien et à l'éducation d'un enfant mineur : **consentement nécessaire** de la personne qui partage l'autorité parentale avec lui ;
  - **comité d'expert de cinq personnes** : dont deux médecins et une personne qualifiée dans le domaine des sciences humaines et sociales ;
  - si donneur mineur : comité augmenté d'un pédiatre et d'une personne qualifiée en psychologie de l 'enfant : si tous deux donnent un avis positif = greffe possible ;
  - motivations de décision par le comité = **non communicables**.

F. Législation concernant les donneurs décédés (loi de bioéthique 2004)

Reconduit les grandes lignes de la loi de 1994 en précisant les éléments suivants :

- État de mort cérébrale :
  - constatée par **médecin indépendant** de l'équipe de greffe ;
  - critères de mort cérébrale : absence totale de conscience et d'activité motrice cérébrale ;
  - abolition de tous les réflexes du tronc cérébral ;
  - absence de ventilation spontanée.
- **Attention** : critères non valables si hypothermie, trouble métabolique, intoxication :
  - dans ces cas : électroencéphalogramme à tracé plat, aréactif ;
  - confirmation de mort cérébrale (si besoin) par artériographie cérébrale.
- **Don toujours gratuit et anonyme**.
- Prélèvement autorisé si le **donneur potentiel n'a pas fait connaître de son vivant son refus d'un tel don**. Refus exprimé par tout moyen

notamment par inscription sur registre national automatisé prévu à cet effet.

- Avis du donneur révocable à tout moment de son vivant.
- En l'absence de connaissance de la volonté du défunt : recueil des témoignages de ses proches.
- Les informer du ou des prélèvements effectués.
- Si personne décédée mineure ou majeure sous tutelle : consentement écrit du tuteur (ou des titulaires de l'autorité parentale) au prélèvement.
- Toujours : prélèvement effectué après que la mort a été dûment constatée.
- **Bilan biologique minimum à réaliser chez le donneur** (à savoir) :
  - groupe sanguin ABO, typage HLA : A, B, DR, DQ ;
  - sérologies : hépatite C, hépatite B, CMV, HIV 1 et 2, EBV, HTLV-1 et 2, toxoplasmose, syphilis ;
  - interprétation des positivités à nuancer : exemple 60 à 80 % de la population adulte est positive au CMV ou à la toxoplasmose ; ces séropositivités ne peuvent donc pas constituer une contre-indication à la greffe ;
  - de même test syphilitique positif au cours d'un syndrome des antiphospholipides, etc.
- Choix du couple Donneur-Receveur :
  - receveur : choix variable selon les organes ;
  - règles de l'EFG pour répartition dépendent aussi de :
    - durée d'ischémie froide possible,
    - du caractère urgent ou non de la transplantation,
    - de la morphologie respective de donneur et receveur pour greffe cœur ou poumon,
    - toujours en identité (ou, à défaut, compatibilité) ABO ;
  - **exemple de transplantation rénale :**
    - plus petit nombre possible d'incompatibilités HLA,
    - durée d'inscription sur liste d'attente,
    - CROSS MATCH négatif ;
  - mais en transplantation hépatique, compatibilité ABO suffit ;
  - état du malade à greffer : priorité si transplantation d'urgence nécessaire ;
  - pour cœur ou poumon : seulement compatibilité ABO et taille du greffon compatible avec taille du receveur.

G. Cas des greffes de cornée

- Praticiens agréés (hospitaliers ou libéraux).
- Banques de tissus agréées : origine française ou par importation.
- Pas de typage HLA, pas d'immunosuppression systémique sauf greffes **perforantes** ou **itératives**.
- Sécurité sanitaire (bilan viral, parasitaire), traçabilité : identiques aux autres greffes.

Transplantations
Immunosuppresseurs

Tableau 2.

	Corticoïdes	Ciclo-sporine	Tacrolimus	Rapamycine	Myco-phénolate	Azathio-prine	Cyclophos-phamide
Nephro-toxicité		+++	+++				
HTA	++	++	+				
Os	+++	++	++				
Diabète	+++	++	++				
Hyperlipi-démie	+	+		++			
Gencive, pilosité		++					
Alopécie			+				+
Micro-angiopathie		++	++				
Hémato-logie				+	+	++	+++
Vessie		++					+++
Autres				Poumon	Troubles intestinaux	Foie	
Possible si grossesse	oui	oui	? ?	??	??	oui	non

Pour comparer, vérifier, compléter

- J.-P. REVILLARD, « Greffes, thérapies cellulaires et thérapies géniques », in *Immunologie* (p. 427-438), 4e édition, De Bœck Université, Bruxelles, 2001.

— « Traitements immunosuppresseurs », in *Immunologie* (p. 443-455), 4e édition, De Bœck Université, Bruxelles, 2001.

- GINNS L.C., CASINI A.B., MORRIS P.J., *Transplantation*, Blackwell Science, 1999.
- Dallman M.J., « Immunobiology of graft rejection », in *Tranplantation*, GINNS L.C., CASINI A.B., MORRIS P.J., Blackwell Science, 1999.

CHAPITRE 17 ➤ TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS OU IMMUNODÉPRESSEURS : PRINCIPES

Question 127b
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

E. Morelon, Paris-Necker,
J.-J. Dubost, Clermont

I. INTRODUCTION

A. Diminuent des réponses immunitaires

- Gênantes : rejet de greffe.
- Anormales :
  - par leur intensité : allergie ;
  - par leur cible : auto-immunité ;
  - par leur prolongation : inflammation chronique.

B. S'inspirent des traitements cytostatiques (antimitotiques) de cancérologie

- Car la réponse immunitaire nécessite une prolifération des lymphocytes reconnaissant l'antigène : expansion clonale.
- Utilisent aussi largement les corticoïdes, anti-inflammatoires puissants et lymphotoxiques mais cibles nombreuses donc effets secondaires nombreux.
- Les immunosuppresseurs ne sont pas (encore) spécifiques de **la** réponse immunitaire gênante ou anormale.
- Ils sont toxiques pour les réponses immunitaires normales du sujet traité.
- Et toxiques pour d'autres cellules ou tissus que ceux de l'immunité.

II. MOYENS IMMUNODÉPRESSEURS SELON LE MODE D'ACTION

A. Traitements lympho-ablatifs

1. PRINCIPE

- Destruction massive des lymphocytes :
  - dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, moelle osseuse, rate), rarement thymus ;
  - mais effet qui déborde sur les lymphocytes recirculants par ces organes ;
  - mais effet qui déborde sur des cellules voisines immatures (en division) appartenant à d'autres lignées : myéloïde : neutropénie, plus rarement mégacaryocytes : thrombopénie.

2. MOYENS

- Rayons X ou Gamma : irradiation régionale sélective comme dans lymphome ; irradiation corporelle totale, non sélective, mal tolérée.
- Antimitotiques (cytotoxiques, cytostatiques), toxiques pour les cellules en division. **Attention** : potentiellement cancérigène en traitement continu de longue durée.
- Exemples :
  - alkylants : cyclophosphamide (Endoxan®) surtout, chlorambucil (Chloraminophène®) ou melphalan (Alkeran®) plus rarement ; agent intercalant (mitoxantrone) ;
  - anthracycline (Adriamycine®), blocage et/ou destruction cellulaire ;
  - antimétabolite : fludarabine ;
  - anticorps antimarqueurs de membrane lymphocytaire : surtout anti-CD3 (OKT3) ;
  - globulines de lapin antithymocytes (et lymphocytes T) humains ;
  - monoclonaux anti-CD52 (CD52 = co-activateur T) : Icampath IH.

3. RÉSULTATS

- Destruction inégale :
  - tous les lymphocytes T, B, NK dans l'irradiation et les traitements anti-CD52 ;
  - les lymphocytes T si globuline antithymocytes ou anti-CD3 ou fludarabine ;
  - surtout les B si cyclophosphamide et mitoxantrone.
- Réparations : inégales selon l'âge :
  - rapide totale en 3-6 mois chez l'enfant ;
  - lente, moins complète chez l'adulte avant 40 ans ;
  - très lente et incomplète (plus de 3 ou 4 ans) après 40 ans ;
  - mécanisme : cellules reconstructrices = thymocytes et/ou lymphocytes T résiduels des aires périphériques stimulées par un feed-back positif.

B. Blocage du métabolisme mitotique : antimétaboliques

1. PRINCIPES

- Bloquent le métabolisme spécial nécessaire à la mitose donc à l'expansion clonale des T et des B ainsi qu'à l'expansion induite des NK.
- Respectent leurs autres métabolismes (production de cytokines etc.).
- Toxiques pour d'autres tissus à population proliférante importante : cellules myéloïdes = neutropénie avec léflunomide, 6-mercapto-purine (6MP), azathioprine (Imurel®), mycofénolate mofetil (MMF, Cellcept®) ou intestinales (MMF).

2. MOYENS

- Méthotrexate : bloque la dihydrofolate reductase (DHFR) d'où indirectement la synthèse de thymidine ; léflunomide (ARAVA®) bloque la synthèse des purines.
- Azathioprine (par son métabolite, la 6-mercaptopurine) bloque les purines (attention : **pas d'association à l'Allopurinol®** : antigoutteux qui la potentialise fortement et peut être à l'origine d'accidents hématologiques).
- Mycophenolate mofetil (par son métabolite l'acide mycophenolique) bloque la voie de synthèse de novo des bases puriques.

C. (Gluco)corticoïdes

- Anti-inflammatoires, immunosuppresseurs.

1. PRINCIPES

- Cibles :
  - production de cytokines (blocage de la transcription) ;
  - présentation d'antigènes, donc cellules dendritiques ;
  - recirculation : lymphopénie réversible, neutrophilie par margination ;
  - freinent surtout les **effecteurs** de la réponse immune ;
  - inhibent l'inflammation et les prostaglandines ;
  - ne freinent pas les NK, d'où nécessité de traitement complémentaire du rejet.
- **Mais effets secondaires considérables** si dose quotidienne supérieure à 10 mg (équivalent prednisone) et traitement long (au-delà d'un an) mais sensibilité variable d'un malade à l'autre.

2. MODALITÉS

Voir chapitre 2, p. 36.

D. Inhibiteurs de l'activation cellulaire

Activation également requise, avec l'expansion clonale, pour la réponse immunitaire normale ou pathologique.

1. PRINCIPE

- **Mécanismes d'activation** qui relaie un signal activateur d'un récepteur membranaire à travers le cytoplasme jusqu'au noyau cellulaire provoquant l'expression des gênes puis la synthèse des protéines caractéristiques de l'état d'activation.
- Mécanismes redondants en tout ou partie.
- Sélectivité incomplète car mêmes mécanismes de transmission cytoplasmique présents dans des cellules non immunitaires.
- Faible redondance cependant pour la **calcineurine** dans l'activation des lymphocytes T d'où sensibilité des réponses T à ses inhibiteurs.

2. MOYENS

■ Ciclosporine A (dite ciclosporine, Néoral®, Sandimmun®)

- Récepteur intra-cytoplasmique (cyclophiline).
- Complexe ligand-récepteur = qui inhibe la calcineurine (phosphatase 2 B).
- Calcineurine liée qui ne peut plus induire la translocation nucléaire du facteur de transcription NFAT.
- Diminution d'expression d'IL2, mais aussi de IL4, IL5, IL13, TNF, GMCSF, des ligands de CD40 (activation des lymphocytes B et maturation des cellules dendritiques), de CD95 (récepteur inducteur d'apoptose).
- Même effet du tacrolimus (Prograf®, FK506) : inhibition de calcineurine mais par un autre récepteur NF.κB : B-P12.
- Toxicité possible sur le rein : insuffisance rénale, hypertension ; curieuse hyperthricose, hypertrophie gingivale ; très rares effets myélotoxiques.
- Posologie variable selon les individus (dose à ajuster en fonction du C12 = taux résiduel 12 heures après la prise orale (ou 2 heures après = C2 = taux ou pic)).
- **Attention :** métabolisme de tous les inhibiteurs de la calcineurine modifié par les médicaments stimulant le cytochrome P450 3A4. Donc association à déconseiller ou à surveiller par des dosages des taux sanguins.

■ Rapamycine (RPM ou Sirolimus®)

Il se lie aux récepteurs du tacrolimus (PB-12) mais complexe qui inhibe les kinases mTOR1 et mTOR2 et pas la calcineurine.

- Les kinases inhibées ne peuvent plus contrôler l'entrée en phase S du cycle cellulaire.
- Inhibe aussi une voie de synthèse d'IL2, celle déclenchée par 2e signal de costimulation (CD28), qui échappe au blocage par la ciclosporine A.

E. Inhibiteurs biologiques des cytokines : biothérapies : anticorps polyclonaux ou monoclonaux (voir aussi p. 34-35)

1. PRINCIPE

- En principe spécifiques donc peu cytotoxiques pour les autres cellules ou tissu.
- Effets secondaires pourtant car cytokines (donc le TNFα) importantes dans lutte anti-infectieuse et peut être antitumorale.
- Surtout utilisés aujourd'hui dans polyarthrite rhumatoïde (≥ 600 000 malades déjà traités dans le monde).

2. MOYENS : ANTI-TNFα

■ Trois inhibiteurs du TNFα : Rémicade®, Enbrel®, Humira®
  - Monoclonal anti-TNFα chimère = **Rémicade®** : IV de souris sur Fc d'IgG1 humaine ;
  - Récepteur soluble du TNF = **Enbrel®**, récepteur du TNF de type II (p75) sur Fc IgG humaine ;
  - Monoclonal anti-TNFα « tout humain » = **Humira®**.

- **Mécanisme d'action** : bloquent la liaison TNF-récepteur membranaire donc toute activation cellulaire dépendant du TNF extra-cellulaire.
- **Effet thérapeutique** :
  - anti-inflammatoires car TNFα= cytokine pivot de l'inflammation ;
  - actifs même dans PR rebelle aux traitements classiques ;
  - effet durable (forte dose) : 8 semaines pour Rémicade®, mais rechute au-delà ;
  - effet plus bref avec Enbrel® : 2 injections/semaine en sous-cutané.
  - **antiérosifs** : ralentit les érosions articulaires même si la synovite persiste.

■ Risques majeurs

- Infections :
  - tuberculose (ancienne, réveillée) souvent atypique et localisation extra-pulmonaire ; multiplient le risque tuberculeux par 4 (États-Unis) ;
  - infection des voies respiratoires (pneumonie), de la peau (cellulite), toutes à traiter en urgence ;
  - donc **interdit** d'administrer si infection aiguë en cours ou si infection chronique, y compris tuberculeuse ;
  - pour **tuberculose** (voir aussi p. 34) : dépister par IDR et radio de poumons : si positif = tuberculose latente à traiter avant Rémicade® ou Humira®.
  - traitement interdit en période de grossesse, traitement à interrompre ou à décaler en cas d'intervention chirurgicale.
- Auto-immunité : apparition fréquente (1/5 cas) d'anticorps anti-ADN natifs (Rémicade®), lupus induit possible.
- Risque de lymphome (en cours d'évaluation).

- Allergies : toujours possibles, choc anaphylactique (Rémicade®) rare.
- Réaction locale à l'injection sous cutanée (Enbrel®) très fréquente.

■ Autres indications

- Anti-TNF aussi efficaces dans maladie de Crohn (Rémicade®) en poussée sévère mais traitement de durée brève.
- Extension d'indication dans spondylarthrite ankylosante avec résultats préliminaires encore plus brillants que dans PR (Rémicade®).
- Traitement du rhumatisme psoriasique, actif aussi sur la peau (Enbrel®).
- **Aggravation possible** de sclérose en plaques = interdit chez ces malades.

3. MOYENS : IL1RA ET ANTI-IL2R

■ IL1RA : KINERET® (ne pas associer à anti-TNF)

- L'inhibiteur naturel de l'IL1, autre molécule pivot de l'inflammation, surtout à son début.
- Se fixe au récepteur membranaire de l'IL1 et empêche l'activation cellulaire ultérieure par la pièce intermédiaire (activation normale à 3 signaux : IL1, chaîne intermédiaire, récepteur).
- Nécessité d'IL1RA en large excès sur l'IL1 (au moins 100 fois) car un seul récepteur libre peut capter l'IL1 et activer la cellule qui le porte.
- En principe mieux toléré que les anticorps monoclonaux anti-TNFα mais réaction locale à injection sous cutané et (tout de même) augmentation des infections systémiques.
- Moindre effet anti-inflammatoire sur les arthrites.
- En revanche effet antiérosif expérimental net : IL1 = activateur des ostéoclastes résorbtifs.

■ Anti-IL2R

- Deux types d'anticorps : le basiliximab (Simulect®), anticorps monoclonal chimérique, et le daclizumab (Zenapax®), anticorps monoclonal humanisé.
- Dirigés conte la chaîne α du récepteur à l'IL2 (CD25). Inhibent la fixation de l'IL2 sur ce récepteur de haute affinité et bloquent ainsi la prolifération des lymphocytes activés.
- Leur avantage est une efficacité dans la prévention du rejet aigu, avec une très bonne tolérance clinique et l'absence documentée de sur-immunosuppression.
- Chocs anaphylactiques possibles avec le basiliximab.
- Indication dans la prévention du rejet aigu en transplantation rénale.

F. Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

- **Immunoglobulines de pool plasmatique** de 5 à 10 000 donneurs sains.
- Injectée à 0,4 g/kg/j pendant 5 jours ou 1 g/kg/j 2 jours de suite.

- En traitement d'entretien (si nécessaire) tous les mois : demi-vie des IgG, constituant essentiel, de trois semaines...
- « Diluent » les auto-anticorps et les complexes immuns pathogènes.
- Déplace les autres anticorps et les complexes immuns des récepteurs membranaires.
- Atténuent donc les réactions auto-immunes, surtout en intra-vasculaire (thrombopénie auto-immune, Guillain-Barré, allogreffe de cellules hématopoïétiques (p. 166-168), rétinite birdshot et syndrome de Kawasaki).
- Ne sont pas immunodépressives par ailleurs.
- Donc très bien tolérées mais coût élevé.
- Mêmes IgGIV utilisées à moindre dose dans les déficits en IgG.
- **Attention** : contiennent des traces d'IgA donc possibilité d'immunisation si transfusées à des sujets atteints de déficit congénital en IgA, en plus de leur déficit en IgG = risque de choc anaphylactique.

G. Plasmaphérèse

- Élimination directe des auto-anticorps et complexes immuns circulants.
- Sang anticoagulé, centrifugé.
- Cellules seules réinjectées au malade dans solution d'albumine avec ou sans Ig normales.
- Traitement d'urgence des poussées aiguës avec atteinte viscérale sévère des maladies par complexe immun et auto-anticorps (vascularites).
- Quand l'état du malade ne permet pas d'attendre la réponse aux corticoïdes ou immunodépresseurs.
- Ou si, plus tard, elle reste insuffisante.
- Risque : complications infectieuses graves, parfois mortelles.

III. APPLICATION PRATIQUE AUX TRANSPLANTATIONS

Principe des traitements immunosuppresseurs : différents dans le rejet de greffe d'organe et dans les maladies auto-immunes.

A. Transplantations d'organes

1. PRINCIPES = IMMUNOSUPPRESSEURS MAINTENUS TOUTE LA VIE

- Allégement possible des doses avec le temps mais très progressif.
- **Attention** : l'arrêt même après plusieurs années de bonne tolérance de la greffe expose à rejet aigu.
- Traitement d'induction fort : anticorps antilymphocytes (ou anti-CD25) avec corticoïdes à forte dose, ciclosporine et azathioprine le plus souvent : dans greffe de : cœur, poumon, pancréas, rein, moins souvent foie.

- Rejet aigu à traiter d'urgence par corticoïdes à forte dose et anti-OKT3 ou ATG ; réversibilité en fonction de la précocité du traitement.
- Rejet suraigu (1res heures : post-greffe) provoqué par anticorps anti-greffon préexistant chez le malade : ne devrait pas exister car détection systématique par cross-match extemporanément avant la transplantation et détection des anti-HLA chez les malades en attente.

Points d'impact des immunosuppresseurs

- Importance des lymphocytes T du receveur reconnaissant HLA du donneur sur le greffon, particulièrement des T cytotoxiques CD8, des TH1 producteurs de cytokines pro-inflammatoires (et aussi des allo-anticorps).
- Rejet qui nécessite l'activation des lymphocytes T (1er, 2e, 3e signal), puis expansion clonale de ces lymphocytes, et différentiation des cellules effectrices.
- Blocage : 1er signal (TCR CD3) par **glucocorticoïdes**, **ciclosporine**, tacrolimus, anti-CD3.
- 3e signal par anti-CD25, **Rapamycine**.
- Expansion clonale par **azathioprine** ou acide **mycophénolique**.
- Par effet antiprolifératif autres immunodépresseurs.
- Par cytotoxicité : **antisérum antilymphocytes**.
- Principe différent en traitement du rejet de greffe d'organe, en prévention et traitement de la réaction du greffon contre l'hôte (*Graft Versus Host Disease : GVH*), et enfin en pathologie auto-immune.

B. Cas des greffes de moelle : rappels

1. PROBLÈME MAJEUR

- Réaction du greffon contre l'hôte (*Graft Versus Host Disease : GVH*).

2. DIFFICULTÉ

- Éviter de réduire la GVH par une forte immunodépression car le greffon a pour but de suppléer au déficit immunitaire du malade, suppléance qui est la raison principale de la greffe de moelle.

3. MÉTHODE : GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

- 2 à 5 x 10^8 cellules nucléées de moelle osseuse/kg de receveur :
  - prélèvement sous anesthésie générale.
- Ou cellules souches hématopoïétiques collectées en périphérie par cytaphérèse après G-CSF :
  - enrichissement en cellule CD34+, élimination aussi large que possible mais jamais totale des lymphocytes T.
- Ou : sang placentaire : 5 000 échantillons congelés en France ; en cours d'évaluation ; mieux toléré, moins de GVH mais réservé aux enfants et aux adultes de petite taille.

4. BUT DE LA GREFFE

- Remplacement plus ou moins complet du tissu hématopoïétique du receveur par celui du donneur, d'où macrochimérisme.

5. INCONVÉNIENTS ET RESTRICTIONS

- Risque du rejet de la greffe de cellule souche si le receveur n'est pas profondément immunodéprimé.
- Mais receveur avec leucémie traitée = profondément immunodéprimé donc pas de rejet mais réaction des cellules immuno-compétantes du greffon (**donneur**) pour rejeter le **receveur** qui les abrite.
- D'où sélection du donneur :
  - frère ou sœur HLA identiques ;
  - d'un parent à enfant mais au mieux, semi-identité à cause de présence d'HLA de l'autre parent chez l'enfant ; donc greffe parent-enfant réservé au traitement des déficits immunitaires congénitaux ;
  - enfin donneurs vivants non apparentés : 100 000 volontaires en France, 100 millions dans le monde.
- Sang placentaire du malade lui-même : à l'étude.

6. INDICATIONS

- Dans plus de 90 % des cas, leucémie aiguë ou leucémie myéloïde chronique sous traitement immunosuppresseur lourd : irradiation totale ou chimiothérapie (cyclophosphamide, fludarabine) complétée de globulines antilymphocytaires (antilymphocytes T) juste avant la greffe.
  - récupération post-greffe : reconstitution hématopoïétique 1re puis immunologique plus progressive ;
  - myélopoïèse accélérée par GM-CSF (indisponible actuellement) ou G-CSF, administrés en post-greffe ;
  - déficit en anticorps correctible par immunoglobulines de donneur sain (IgIV).
- Allogreffe faisable chez les nourrissons en cas de déficit immunitaire congénital sévère mais avec donneurs HLA identiques : soit frère-sœur, soit autre donneur histocompatible, soit, à défaut, parent-enfant.

  Maintien en environnement stérile jusqu'à reconstitution donc plusieurs semaines (« enfant-bulle »).

7. RÉACTION DU GREFFON CONTRE L'HÔTE : *GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GVH)*

- Complication majeure quand le donneur a été profondément immunodéprimé. (Autres complications possibles dans toute greffe de moelle : infection à long terme, cancer ou tumeur bénigne.)
- **GVH aiguë** : fièvre, rash, érythrodermie, hépatite cholestatique, diarrhée.

  Grade de sévérité croissante et traitement à adapter :
  - 1 et 2 : corticoïdes ;
  - 4 : mortel le plus souvent ;
  - 2 et 3 : OKT3, globuline antilymphocytaires ou cyclophosphamide.

  Traitement préventif de la GVH : par Méthotrexate 1 à 2 fois par semaine et ciclosporine A.
- **GVH chronique** : signes cutanés, hépatiques, pathologies auto-immunes variées ressemblant à la sclérodermie, au syndrome de Gougerot-

Sjögren (voir aussi chapitre 28, p. 262-265 et chapitre 30, p. 282-285) etc. sans leurs auto-anticorps caractéristiques.

- Activation polyclonale thymodépendante des lymphocytes B.
- **Complications** : Infections opportunistes de type herpes, et pneumopathie à cytomégalovirus, à champignons (*aspergilus*), à protozoaires, à bactéries encapsulées (*haemophilus influenzae*) ; lymphome B si infection chronique par virus d'Epstein-Barr.

  Liées à immunodépression plus intensive que dans les autres greffes.
- Photo chimiothérapie : traitement curatif intéressant.
- **GVH utile** : GVL *(Graft versus leukemia)* :
  - cellules T et NK du greffon (donc du donneur) attaquent les cellules leucémiques résiduelles du receveur et les éliminent ;
  - d'où purge complète en cellule T du greffon diminue le risque de GVH mais inhibe les effets GVL : meilleure tolérance mais moindre efficacité ;
  - solution : injection d'un nombre de cellule T du donneur après la greffe lors des rechutes de leucémie myéloïde : à l'étude.

IV. APPLICATION AUX MALADIES PAR AUTO-IMMUNITÉ CELLULAIRE

1. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE INVERSE DES GREFFES

- Pour débuter : choisir un traitement bien toléré ; d'abord petite dose, et, en cas d'effet insuffisant, escalade thérapeutique progressive.
- Difficultés fréquentes de réduction des traitements d'entretien en rémission : rebond possible si réduction trop rapide (par exemple : réduction de plus de 10 % de la dose de Prednisone en 3 semaines).

2. INTÉRÊT DES APPLICATIONS LOCALES DE CORTICOÏDES

- Avantage d'un fort effet local et peu ou pas d'effets secondaires systémiques.
- Topiques pour la peau, collyre pour l'œil, aérosol pour les bronches, inhibiteurs de la calcineurine (collyre à la ciclosporine à l'essai).
- Infiltrations intra-articulaires, synoviorthèses.

3. EXEMPLE D'ESCALADE (THÉRAPEUTIQUE) DE MOLÉCULES ET DE DOSES D'IMMUNOSUPPRESSEURS DANS POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

- Antipaludéen : inhibiteur d'activation des polynucléaires donc anti-inflammatoire donc immunodépresseur ; effet sur le cours de la maladie lent et modéré, mais intéressant car bonne tolérance sous réserve d'une bonne tolérance rétinienne.
- Si insuffisant Méthotrexate, 7,5 mg/semaine augmenté en cas de réponse insuffisante à 10 puis 15 et pour certains 20 ou 25 mg/semaine.
- Si insuffisant associer au Méthotrexate un anti-TNFα : Rémicade®.

- Si Méthotrexate non toléré et/ou si Rémicade® en échec : changer d'anti-TNFα = Enbrel®.
- Si anti-TNFα impossible : léflunomide ou ciclosporine ou azathioprine ou cyclophosphamide.

4. **ONCOGENÈSE**

- Attention au risque oncogène.
- Possibilité de lymphome sous immunodépresseurs y compris sous Méthotrexate dans la polyarthrite notamment (mais incidence du lymphome déjà élevé par la polyarthrite seule) ; épithéliomas spinocellulaire dans les zones exposées aux UV ; lésions cutanées précancéreuses, rôle possible d'infection par EBV dans les premiers, par papillomavirus dans les secondes.

5. **PLACE DES CORTICOÏDES**

- Jadis très largement employés à partir de la fin des années cinquante mais effets secondaires redoutables constatés à la fin des années soixante d'où quasi abandon, dans la polyarthrite rhumatoïde au moins ; retour à une utilisation raisonnée.
- Forte dose en urgence en perfusion jusqu'à 10 mg/kg, 1 mg/kg par la bouche, si poussées menaçantes de maladies auto-immunes avec atteinte viscérale ; dose d'attaque : 1 mg/kg/j dans vascularites chroniques (maladie de Horton) avec sevrage très progressif.
- Traitement chronique : autant que possible < 10 mg/j.
- **Effets secondaires à dépister** : diabète, hypokaliémie, ostéoporose, amyotrophie, atrophie cutanée, cataracte, troubles psychiques, obésité facio-tronculaire, infections, gêne à la cicatrisation.

  Mais avantage trop peu exploité : effet inhibiteur des effets ostéo-cartilagineuses destructeurs de la polyarthrite.

V. MALADIES À AUTO-ANTICORPS

- **Plasmaphérèse en urgence, cyclophosphamide en perfusion mensuelle** : exemple de Guillain Barré, certaines vascularites.
- **Ig IV** dans des situations moins urgentes (coût très élevé).

Pour comparer, vérifier, compléter

- J.-P. Revillard, « Traitements immunosuppresseurs », in *Immunologie* (p. 443-455), 4e édition, De Bœck Université, Bruxelles, 2001.
- « Immunosuppression », in *Tranplantation*, Ginns L.C., Casini A.B., Morris P.J., Blackwell Science, 1999.

Transplantations
Immunosuppresseurs

CHAPITRE 18 ➤ URTICAIRE (NOM FÉMININ), *URTICARIA, NETTLE RASH* (*NETTLE* = ORTIE)

Question 114a
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

Collectif de dermatologues praticiens ;
lecteurs référents : J.-F. Nicolas et F. Bérard, Lyon

Deux critères obligés : lésions érythémato-œdémateuses et fugaces

- **Érythèmato** : rouges, **œdémateuses** : papules palpables, veloutées (voir figure 22, cahier couleur) ; **fugaces** : ≤ 24 h ; s'effacent sans laisser de trace : exception : vascularite urticarienne (> 24 h) rouge-brun, hémorragique, séquelles pigmentées.
- **Prurit** : peut manquer et non spécifique : au moins aussi fréquent et plus gênant dans dermatite atopique.
- **Tests :** Prick-test, Patch-test, tests physiques.

I. LOCALISATIONS

A. Types

- Urticaire superficielle : plaques érythémato-oedémateuses.
- Urticaire profonde : œdème sous-cutané, épiderme normal ; douleur, sensation de tension ; partout, surtout paupières, lèvres, organes génitaux.
- Urticaire généralisée :
  - la plus fréquente ;
  - plaques n'importe où au fil des poussées.
- Urticaire localisé : zones exclusives ou préférentielles :
  - zones de contact avec allergène ou pseudo-allergène ;
  - zones déclives : vascularite urticarienne ;
  - au point de frottement tangentiel à la peau = **dermographisme** ;
  - au point de pression perpendiculaire à la peau : sous-vêtements, ceintures qui serrent (striction) ; apparition 30 à 40 minutes après la pression = angio-œdème retardé à la pression ;
  - zones d'applications d'objet froid ;
  - zone soumise à lumière solaire : rare.

B. Important : chercher

- **D'autres lésions** : **sibilants** (asthme) et/ou conjonctivite allergique associés = urticaire atopique ; signes de **vascularite** = vascularite urticarienne auto-immune ; urticaire pigmentaire et gros foie, rate, ganglions = suspicion de mastocytose.
- Si le malade a déjà consulté ailleurs ; si oui : **traitements déjà faits et résultat**.

II. INTERROGATOIRE

CAPITAL, comme toujours en allergologie :

A. Chercher des facteurs favorisants

- **Aliments** riches en histamine ou aliments histamino-libérateurs.
- **Médicaments** histamino-libérateurs : AINS, béta-bloquants, codéine, morphine.
- **Excès alimentaires de** : poissons, crustacés, chocolat, fraises, fruits exotiques ; café, thé, alcools ; Coca-Cola (et assimilés), un histamino-libérateur sans rapport avec l'atopie (bien que le terme d'atopie fut inventé par les Dr Cola et Coke...) car elle est obligatoirement à IgE.
- **Contexte psychique :** surmenage, dépression, anxiété, stress.

B. Durée de la maladie urticarienne et fréquence des poussées

- Si moins d'une semaine : **urticaire aiguë**.
- Si plusieurs poussées/semaine pendant plus de 6 semaines : **urticaire chronique**.
- Si poussées aiguës espacées de quelques semaines/ou mois : **urticaire récidivante**.

III. ENQUÊTE ALLERGOLOGIQUE

- Minutieuse, systématique, « policière ».
- N'est pratiquée que pour les urticaires chroniques, pas les aiguës car fugacité des lésions et plus aucune poussée au-delà de 3-4 jours.
- Exceptions : vascularite urticarienne aiguë dans les 2-3 semaines précédant l'ictère d'hépatite B ou C et l'urticaire aiguë récidivante aquagénique, très rare.

A. Recherche d'un terrain atopique

1. ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

- Cutanés : urticaires dans le passé : durée, type (aigu, chronique ou récidivant), résultats de l'enquête allergologique, traitements, leurs effet et tolérance.
- Autres : asthme (même dans l'enfance), conjonctivites, rhinites ; allergie alimentaire.

2. ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

- Triangle asthme, dermatite atopique (« eczéma »), conjonctivite/rhinite ; **urticaires familiales** : très rares (mais aimées des immunologistes) = œdème angioneurotique : déficit héréditaire en C1-Inh ; Urticaire familiale au froid : déficit en protéine I ou H (voir aussi chapitre 27, p. 252) ; syndrome de Muckle-Wells : urticaire, surdité, amylose familiales.

B. Circonstances déclenchantes

URTICAIRE GÉNÉRALISÉE CHRONIQUE

- Le matin au **réveil :** souvent **idiopathique** (= sans cause identifiable).
- Rythmée par **repas** = **prandiale** (ou post-prandiale) : allergie **alimentaire** : faire tenir un **journal alimentaire, éduquer à bien le tenir**. Si rechute à prise d'un aliment particulier : trophallergène probable.

  Attention : penser aussi aux colorants, conservateurs, assaisonnements de l'aliment.
- Rythmée par **saisons** : pollens **(très rare sauf si allergie respiratoire associée)**.

C. Localisations

1. URTICAIRE LOCALE CHRONIQUE

- Y a-t-il une localisation cutanée préférentielle ? Y en avait-il au début ? (elle diffuse au fil des poussées, donc le plus tôt = le plus caractéristique).

2. URTICAIRE PHYSIQUE SURTOUT

- Frottement, striction, contact objet froid (ou objet chaud, plus rare), zones soumises à la lumière (rare).

3. URTICAIRE ATOPIQUE

- **Mains** : ménage, profession, bricolage et... gants (voir latex, p. 175-176).
- **Visage** : cosmétiques : **attention** : l'allergène peut être transmis au visage par air ambiant (**aéroporté**), = poussières, mais seulement si

urticaire associée à la même allergie respiratoire, ou par mains (**manu-porté**) :

- **si aéroporté, circonstances à chercher** = voisinage d'animal (chat...) ; faire le ménage (acariens) ; saisonnier = pollens ; farines par contact (rarement associée à la même allergie alimentaire) ; fruits à (gros) noyau (associée à allergie respiratoire croisée avec pollens correspondants) ;
- **autres allergènes** : produits manipulés : protéines animales : poisson, viande, lait ; crustacés (croisent avec acariens), fruits de mer ; écorce d'agrumes, extraits de cannelle ; acide acétique, sorbique, butyrique, ou benzoïque, esters d'acide nicotinique ; alcool ; **conservateurs** : benzoate disodé et autres ; **colorants** : vert de méthyle, rouge de cochenille, résorcine ; para-amino-diphénylamine et para-phénylène-di-amine ; méchlorétamine ; **décolorants** (persulfate d'ammonium) ; **divers** : tissus (soie), plantes ; aussi mono-amyl-amine (dans lubrifiants).



- NE PAS OUBLIER : **antiseptiques** : bacitracine, chlorhexidine, chloramine T ; **médicaments manipulés (personnel soignant) :** néomycine et streptomycine, pénicilline, cephalosporine ; sels de platine : benzocaine, sulfate de nickel.

4. NE PAS OUBLIER LES PROTECTIONS : GANTS DE TRAVAIL OU DE MÉNAGE (VOIR : ALLERGIE AU LATEX, p. 175-176)

D. Examens complémentaires

1. BIOLOGIE COURANTE : À FAIRE SEULEMENT DANS URTICAIRES CHRONIQUES RÉSISTANTS AUX ANTIHISTAMINIQUES

- NFS/VS, CRP, enzymologie hépatique ; ajouter TSH chez la femme.
- Si suspicion de vascularite urticarienne : antinucléaires, complément sérique, électrophorèse ; cryoglobuline.
- Si urticaire au froid : cryoglobuline, agglutinines froides ; hypofibrinémie.
- Si voyage outre-mer et/ou éosinophilie : parasitologie des selles.
- Si baisse d'état général et/ou adénopathies : radio pulmonaire, échographie abdominale.
- Si fièvre et/ou VS haute : recherche de foyer infectieux.

2. TESTS SPÉCIAUX POUR URTICAIRES PHYSIQUES

- **Test de dermographisme : frottement appuyé de peau du haut du dos avec abaisse-langue ;** lecture à 5-10 min, nouvelle lecture à 4-6 h car forme (rare) tardive ; on l'appelle pseudo-urticaire bénin mais si dermographisme, les tests cutanés pour urticaires vraies seront non interprétables : donc ne pas en faire.

- Test d'effort pour urticaire cholinergique : montée d'escalier, tapis roulant, bicyclette ergométrique.
- Test au **froid local** pour urticaire au froid : **test au glaçon** avec ou sans test dans l'eau froide.
- Test de **pression** : sac (7 kg de sable) ; laissé 20 minutes sur la cuisse sans le bouger.
- Test aux lumières (longueurs d'ondes différentes) : très rare urticaire photo-induite.
- Test au chaud local : application objet chaud : urticaire à la chaleur locale : très rare.
- Test à l'eau (compresses humides) : urticaire aquagénique, exceptionnel.

3. TESTS CUTANÉS

- **Arrêt de tout antihistaminique une semaine au moins avant le test** ; pas toujours possible.
- **Vérifier qu'il n'y a pas de dermographisme : les tests seraient alors ininterprétables** ; s'il y en a, explorer autrement.
- Tester en dehors de toute poussée : hygiène antiallergique, et si possible : régime (p. 177).
- Attention : tous les allergènes ne sont pas encore connus et/ou disponibles : un résultat négatif n'a donc pas de valeur.
- **Pour urticaires alimentaires (trophallergenes) : les plus fréquents chez l'atopique** (pneumallergènes = cas exceptionnels).
  - PRICK TEST : allergènes alimentaires (trophallergènes) standardisés, si doute, aliment suspect lui-même, mais le prendre frais, non cuit ;
  - à choisir d'après concordances aliment/poussées selon interrogatoire et journal alimentaire.
- Allergènes respiratoires (pneumallergènes) seulement si allergie oculaire, ORL, ou respiratoire associée (exceptionnel) = acariens, pollens, squames animaux.
- **Test cutané si suspicion de facteur de contact** : test ouvert (simplement application) ou Patch-test précoce (sous pansement fermé) : à lire à 30 minutes ; provoque une lésion urticarienne ; allergènes : cosmétiques et leurs composants, produits manipulés, tissus (soie), plantes.

4. EN CAS DE DOUTE PERSISTANT

- **Test de provocation orale** : difficile à réaliser et à interpréter, reproductibilité incertaine, ingestion de quantités importantes ; intérêt pratique limité :
  - régime hypo-allergénique (voir p. 177) pendant les trois semaines précédant le test, si possible (et bien sûr arrêt des antihistaminiques) ;

- allergènes (principalement additifs alimentaires) choisis et/ou regroupés selon la consommation du patient :
  - **conservateurs** = sulfites, acide sorbique, nitrites, benzoates ; butyl-hydroxy-toluéne, butyl-hydroxy-anisole ; rarement nickel,
  - **colorants** (mêmes modalités) = rouge cochenille, jaune de quinoléine, jaune orangé (tartrazine), carmin.

- **Médicament : test d'arrêt du suspect** (ou de substitution par autre principe actif dans autres excipients, si arrêt dangereux).

5. URTICAIRES IDIOPATHIQUES

Malgré le bilan, 8 à 9/10 cas d'urticaires chroniques restent inexpliqués :

- en majorité : poly-factorielles : excès d'histamino-libérateurs (alimentaires ou médicamenteux), contexte psychologique favorisant, dermographisme associé ;
- la majorité des urticaires chroniques ne sont pas véritablement allergiques (pas d'hypersensibilité immédiate) mais pseudo-allergiques...



IV. CAS DE L'ALLERGIE AU LATEX

Concerne particulièrement le monde médical, donc les membres du jury et leurs patients...

A. Gants, sondes, débris

- Gants : sudation facilitant la pénétration de protéines du latex d'où délai variable de réaction après mise des gants.
- **Gants poudrés** = davantage allergisants : poudre comme véhicule d'allergène.
- **Signes associés** : conjonctivite, rhinite, asthme ; réaction aéroportée possible dans les blocs opératoires.
- Aussi : réactions par contact muqueux (sondes, gonflement de ballonnets) ou injection de médicament contaminé par protéines de latex.

B. Confirmation par prick-test au latex

Allergène standard ou, rarement, nécessité de piquer à travers les gants = présence de sueur (pénétration des protéines du latex facilitée) donc délai de réponse sous les gants variable ; ensuite diffusion des lésions.

C. Si doute persistant

- **Test d'usage** : alternance éviction/réintroduction = travail/congés, gants néoprène/gants latex.
- Recherche d'une allergie alimentaire croisée (banane le plus souvent, parfois kiwi, avocat ou châtaigne) : elle brouille les cartes.

D. Prise en charge (si allergie au latex confirmée)

- Remettre au patient une **carte d'allergique**.
- Informer de **risque en cas d'intervention chirurgicale**, **d'examen médical des muqueuses** par mains gantées, d'usage de **préservatifs**.
- Renseigner sur gants en néoprène (donc sans latex), préservatifs sans latex.

IV. TRAITEMENTS

Attention : urticaire + sibilants et/ou dyspnée récente (≤ 3 heures) = **urgence** : donner 25 mg/j de **prednisolone**, et mettre sous surveillance médicale continue.

A. Urticaire aiguë

- Traitement de 1 à 2 semaines.
- Antihistaminique (anti-H1) peu inducteur de somnolence.
- Si urticaire très étendue : prednisolone : 0.5 à 1 mg/kg/j pendant 4/5 j ; mais parfois anti-H1 plus vite efficace.

B. Urticaire chronique

- Attention : 90 % des urticaires chroniques sont sensibles aux antihistaminiques. Les 10 % restants nécessitent :
  - **élimination de la cause** mais inconnue 9 fois sur 10 ;
  - traitement de 3 à 6 mois (plus si rechute à l'arrê)t par :
    - antidégranulant mastocytaires : dose usuelle si urticaire peu sévère ; double ou triple dose si sévère ou rebelle,
    - anti-H1 : associer un de ceux avec action anticholinergique : Primalan® Atarax® ; association d'un anti-H2 aussi proposée par certains auteurs,
    - tricycliques ou apparentés dans formes rebelles : Quitaxon®,
    - corticoïdes : **contre-indiqués dans urticaire chronique idiopathique** : risque de dépendance de l'urticaire, de rebond au sevrage ; **à réserver** à vascularite urticarienne sévère.

C. Prévention

- Limiter le plus possible les **histamino-libérateurs** (dits parfois « pseudo-allergènes ») : aliments et médicaments.
- **Informer et former le patient** : maladie bénigne mais de longue durée ; faire comprendre : les risques = allergènes et co-facteurs et activateurs ; l'intérêt d'une bonne discipline d'éviction, d'une bonne assiduité aux traitements (observance), au régime si utile ; carte d'allergique si justifiée.

RÉGIME PAUVRE EN PSEUDO-ALLERGÈNES
À FAIRE LES TROIS SEMAINES PRÉCÉDENTS LES TESTS

À ÉVITER :
- Tout fruit
- Toute confiserie, même sucre de régime, chewing-gum etc.
- Tout épice, **sauf** sel, ciboulette, oignon, sucre et miel
- Toute boisson, **sauf** eau minérale, lait, café, thé noir
- Tout aliment d'origine animale, **sauf** viande fraîche non épicée
- Toute graisse, **sauf** beurre, huiles végétales pressées à froid
- Tout laitage, **sauf** frais, nature

PERMIS :
- Pains divers, mais sans conservateur
- Pomme de terre mais ni frites, ni chips
- Pâtes mais sans œuf
- Riz mais sans les ingrédients interdits ci-dessus

Pour comparer, vérifier, compléter...

- Conférence Nationale de Consensus sur la prise en charge de l'urticaire, SFD et ANAES, *Annales de Dermatologie*, mai 2003.
- CEDEF, *Abrégé de Dermatologie*, Masson, 2003.
- DUBERTRET L., *Thérapeuthique dermatologique*, p. 834-839, Flammarion, Médecine-Sciences, 2001.
- REVILLARD J.-P., « Réactions d'hyersensibilité immédiate », p. 237-251, in *Immunologie*, 4e édition, 2001, De Bœck Université, Bruxelles.

CHAPITRE 19 ➤ DERMATITE ATOPIQUE

ATOPIC DERMATITIS

Question 114b
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

Collectif de dermatologues praticiens ;
lecteurs référents : J.-F. Nicolas, F. Bérard, Lyon

Allergologie

ATTENTION

- **Atopie** : prédisposition héréditaire polygénique à **asthme** et/ou **rhinite** et/ou **dermatite atopique**.
- Donc début très précoce, dés la petite enfance ; donc antécédent lointain à rechercher systématiquement chez tout sujet plus âgé voire âgé.
- Et aussi autres cas d'atopie, à **toujours** rechercher, dans la famille.

CRITÈRES : dermatite atopique certaine si 3 majeurs et 3 mineurs.

Majeurs :

- Prurit.
- Topographie et aspect typiques des lésions : évolution de localisations préférentielles avec l'âge (très caractéristique) : nourrisson = partout sauf sous les langes ; petit enfant = faces de flexion des membres, nuque ; grand enfant, adulte = plis des coudes, creux poplités, mains et pieds, cou (voir figure 23, cahier couleur).
- Eczéma chronique ou chronique récidivant.
- Antécédents d'atopie :
  - personnels : asthme, rhinite ;
  - familiaux : asthme, rhinite, dermatite atopique.

Mineurs : de la tête aux pieds

- Âge de début précoce.
- Pigmentation péri-orbitaire, teint trop pale ; érythème facial.
- Conjonctivites à rechute.
- Kératocone (séquelle des conjonctivites).
- Double plis de la paupière inférieure (signe de Dennie-Morgan).
- Chéilite.
- Dermographisme blanc.
- Pithyriasis blanc.
- Xérose.

- Fréquentes infections cutanées.
- Allergie alimentaire associée.
- Eczéma des mamelons.
- Dermite mains, pieds, et/ou kératose pilaire, et/ou hyper-linéarité palmaire.
- Intolérance à la laine, aux solvants des lipides.
- Prurit à la sudation.
- Réactions cutanées de type I.
- IgE élevée.
- Déclenchement par temps froid et sec.

I. DIAGNOSTIC DES LÉSIONS

A. Eczéma aigu

Érythème, œdème, vésicules, et prurit constant.

B. Eczéma chronique

Lésions de plus en plus sèches au fil des poussées, squameuses ou kératosiques, lichenification mais persistance du prurit.

II. INTERROGATOIRE

- Toujours rechercher une allergie associée :
  - nourrisson/enfant = **alimentaire** : urticaire, troubles digestifs ; elle aggrave la dermatite atopique ; si présente, plus grand risque ultérieur d'asthme.
- Terrain atopique personnel et/ou familial : **asthme, rhinite, eczéma**.
- Âge de début : souvent premiers mois ou enfance (mais 4/5 cas régresseraient avant âge adulte).
- Évolution par poussée.
- Facteurs favorisant les poussées : infections, pousse des dents, irritants de la peau (froid, sudation, même topique et cosmétique inadaptés) ; vaccins, **mais ils ne sont pas contre-indiqués**.

III. EXAMENS PARACLINIQUES

A. Éosinophilie et hyper-IgE

Au mieux, intérêt de marqueurs du terrain atopique.

B. Prick-test

1. D'abord les plus fréquents : **œuf, arachide, blé, soja** ; avec allergènes standardisés ou aliment natif lui-même.
2. Cas du **lait** : le plus fréquent mais prick-test interdit depuis la vache folle sauf avec échantillon du lait que boit habituellement le malade et qu'il (ou sa mère) doit apporter lui-même.
3. **Ajouter toujours témoin positif** : un histamino-libérateur (codéine) **et témoin négatif** (solvant de l'allergène).
4. Chez grand enfant : effraction cutanée à travers la goutte d'antigène.
5. Lecture à 15/20 minutes.
6. Vérifier négativité de témoin négatif : si positif **tous les allergènes sont ininterprétables.**
7. Comparer réponse positive de chaque allergène à celle du témoin positif ; évaluer sur diamètre.

C. Patch-test

1. **Si suspicion d'allergie de contact associée** : pas avant 3 ans, augmente ensuite avec l'âge : 4/10 cas de dermatite atopique de l'adulte ; à suspecter si dermatite atopique rebelle au traitement classique et/ou si elle atteint mains, pieds ou visage.
2. Allergènes : médicaments topiques, dermocorticoïdes eux-mêmes, émollients, aussi cosmétiques et allergènes professionnels (ou non).
3. Lait : pour éviter le prick-test ; faisable aussi pour œuf ; dépiste aussi une allergie de type retardée associée (prévoir un patch pour lecture précoce, un autre pour lecture tardive).

D. Asthme associé

- Marqueur indiscutable du terrain atopique du malade ; prick-test à lecture précoce 20 minutes ; allergènes = surtout pollens et squames de chat ; patch- test, à lecture tardive si suspicion de réaction de type cellulaire.

Allergologie

IV. TRAITEMENT

A. Poussée

- Dermocorticoïdes faibles (niveau I ou II, de toute façon jamais plus si nourrisson) ; enfant plus âgé ou adulte : choisir selon intensité des lésions : types : crème sur lésions suintantes, pommade si sèches, gel/lotion sur le scalp ; **noter les quantités vraiment apliquées** (décompte des tubes vides) car possible effet systémique si exagérées = conséquences métaboliques, au pire retard staturo-pondéral.
- Émollients : les moins sensibilisants possibles : cérat frais de Galien, cold-cream naturel, ou préparations commerciales : riches en acides gras poly-insaturés oméga 6.

B. En relais du traitement de poussée

- Chez le nourrisson, retarder la diversification alimentaire.
- Environnement aussi pauvre que possible en auto-antigènes ; atmosphère pas trop sèche.
- Hygiène rigoureuse : bains peu chauds (33°/34°), savon surgras, « pain » dermatologique.
- Habits au contact du corps exclusivement en **coton** ; lessive non agressive ou très bien rincée ; éviter les assouplissants.
- **Si forme sévère ou rebelle** :
  - toujours se poser la question de l'allergie méconnue associée : (re)vérifier son absence ;
  - résistance à corticoïdes ou cortico-dépendance : Tacrolimus (Protopic®) ; mais à éviter en dessous de 2 ans d'âge ;
  - exclusivement chez adulte : Photothérapie : association UVA-UVB, ou PUVA = psoralène (photo-sensibilisant) et UVA ; pour les formes sévères, rebelles et étendues ;
  - ciclosporine per os : en dernier recours si forme étendue rebelle à tout le reste.

C. Informer et former

- Informer sur la maladie, les facteurs déclenchant des poussées, détailler les règles d'hygiène et faire comprendre leur intérêt.
- Soutien psychologique.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- CEDEF, *Abrégé de Dermatologie*, Masson, 2003.
- DUBERTRET L., *Thérapeuthique dermatologique*, p. 165-172, Flammarion, Médecine-Sciences, 2001.
- REVILLARD J.-P., « Réactions d'hyersensibilité immédiate », p. 237-251, in *Immunologie*, 4e édition, 2001, De Bœck Université, Bruxelles.

CHAPITRE 20 ➤ ECZÉMA DE CONTACT

CONTACT DERMATITIS

Question 114c
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

Collectif de dermatologues praticiens ;
lecteurs référents : J.-F. Nicolas, F. Bérard, Lyon

I. LÉSIONS

- 48-72 heures après contact avec allergène : **hypersensibilité retardée** (**HSR**) donc TYPE IV.
- **Eczéma aigu** : placard rouge, bords flous, vésicules, très prurigineux.
- **Eczéma chronique** : peu ou pas d'érythème mais hyperkératose, puis crevasses et lichenification.
- **Eczéma subaigu** : entre les deux : érythème et début d'hyperkératose.

II. INTERROGATOIRE CAPITAL (COMME TOUJOURS EN ALLERGOLOGIE)

A. Antécédents

Eczéma ou autre dermatite.

B. Localisations

- Contacts répétés avec le même allergène (voir figure 24, cahier couleur).
- pas au premier contact (type IV, HSR).
- Zones lésées **au début** (diffusion au fil des poussées).
- **Attention** : le contact peut être masqué : allergène au contact régulier des mains porté au visage quand on se touche = **manuporté** ; allergène en suspension dans l'air : **aéroporté**.

C. Rythme

- Poussées rythmées par contacts avec l'allergène ; faire le rapprochement : bon indice si circonstances favorisant tel ou tel contact favorisent aussi les poussées.
- Profession : faire préciser le poste de travail : produits manipulés.
- Idem pour ménage, bricolage, loisirs.

D. Listes à faire par le malade

- Cosmétiques, médicaments topiques, y compris ceux appliqués par la malade à des membres de son entourage.

III. ENQUÊTE MINUTIEUSE

- ATTENTION : souvent allergie aux excipients ou aux conservateurs du constituant principal et pas à lui ; donc.
- **Les composants secondaires ne le sont pas en allergologie**.

A. Allergènes fréquents

- NICKEL : Bijoux « fantaisie » (très rarement or, argent, platine massifs, s'en souvenir pour les cadeaux...).
- Cobalt : même chose (et teintures capillaires).
- De même para-phénylène diamine : PPD (rien à voir avec *Purified Protein Derivative*, la tuberculine des anglophones) ; teintures et autres colorants capillaires.
- Sels de chrome : ciment, tissus.
- Composants de parfums, baume du Pérou.
- Caoutchouc : composants et adjuvants de fabrication : thiuram, mercaptobenzothiazol, thio-urées.
- Résines : époxy et acrylate.

B. Localisation en fonction de l'allergène

1. VISAGE

La beauté, mais pas seulement...

- Crèmes, maquillages, parfums ; rarement produits de toilette car rincés.
- **Attention** : allergènes manuportés : tout produit manipulé et aussi verni à ongle (donne eczéma du visage, pas des doigts !).
- Allergènes aéroportés : spray, formaldéhyde (désinfectant).
- Poussières : acariens, pollens mais seulement si atopie respiratoire.
- Associée ; autres particules aéroportées : végétaux, sciure de bois, etc.

Allergologie

2. MAINS

- **Travail, ménage, loisirs.**
- **Fréquent** : 2 fois plus de femmes que d'hommes ; 1 à 2 % de population (davantage dans personnel hospitalier) ; surtout travail à l'humidité.
- **Travail** = allergies professionnelles : toujours y penser :
  - rythmée par travail/congés ;
  - surtout **bâtiment (ciment) et coiffure (teintures**, sels de chrome ou cobalt, PPD) ;
  - tester avec allergènes professionnels standardisés ou le matériel lui-même apporté par le patient : patch-test.
- **Ménage, toilette** :
  - détergents (mais plus irritants qu'allergisants) ; poussières : acariens mais uniquement chez malades qui ont une atopie respiratoire associée ;
  - aliments (pour cuisiner) légumes, fruits, viandes, poissons ;
  - cas particulier de dermite de contact aux protéines animales ;
  - sans oublier les topiques manipulés pour soigner l'entourage ;
  - sans oublier les cosmétiques : on les passe avec les mains...

IV. TESTS ÉPICUTANÉS

Patch-Test

- Allergène appliqué sur **peau saine** :
  - en haut du dos.
- À distance d'une poussée.
- Batterie standard (allergènes les plus fréquents).
  - et batterie complémentaire selon interrogatoire : profession, produits manipulés ;
  - et produits apportés par le malade : à diluer dans vaseline, eau ou acétone.
- Sparadrap hypoallergique pour coller le pansement occlusif du test.
- Décollé à 48e heure et lecture aussitôt ; nouvelle lecture à 96 h et si possible à une semaine.
- Réponse quantifiée en :

  + : érythème et œdème ;

  ++ : érythème et œdème et vésicules ;

  +++ : érythème et œdème et vésicules dépassant nettement la zone d'application.

Interprétation à toujours confronter avec la clinique.

V. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

1. DERMATITE IRRITATIVE

- Due à contact avec produit chimiquement irritant.
- peu ou pas de prurit.
- Délimitation nette.
- Exposition à irritant claire à l'interrogatoire.

2. PSORIASIS

- Squames nacrées en tache de bougie ; bordure inflammatoire.
- Atteinte de l'ongle ; piqueté en dé à coudre.
- Antécédents psoriasiques.
- Si doute biopsie.

3. DERMATOPHYTIE

- Surtout pour dermatite atopique de paumes et/ou plantes.
- Trompeur, donc prélever au moindre doute.

Allergologie

VI. TRAITEMENT

- Si allergène identifié : **éviction** (ou changement) du produit :
  - sinon port de **protection** adaptée : lunettes, masque, gants, combinaison.
- Traitement médicamenteux :
  - au visage : sur lésions = dermocorticoïdes classe III ou IV ;
  - aux mains : plus difficile = classe I ou II ;
  - émollients toujours.

VII. PATHOGÉNIE : TYPE IV, HSR

- **Capture** de l'allergène (s'il est très petit (haptène), après liaison à des protéines dans la peau = porteur, formant couple haptène – porteur) par **cellules de Langherans** qui migrent en le transportant au ganglion drainant ; stimulation, dans la zone **paracorticale**, de lymphocytes T résidants puis de T recirculants recrutés ; migration et diffusion des cellules répondeuses hors du ganglion ; dissémination aux organes immunitaires et aussi au site de contact cutané ; réaction locale mais inflammation perceptible seulement **s'il ne s'agit pas du premier contact** (mais du 2e ou plus) = hypersensibilité ; et expression **retardée** : maximum de la réponse inflammatoire cutanée à 48 heures : HSR.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- CEDEF, *Abrégé de Dermatologie*, Masson, 2003.
- DUBERTRET L., *Thérapeuthique dermatologique*, p. 206-211, Flammarion, Médecine-Sciences, 2001.
- REVILLARD J.-P., « Réactions d'hyersensibilité immédiate », p. 237-251, in *Immunologie*, 4e édition, 2001, De Bœck Université, Bruxelles.

CHAPITRE 21 ➤ ALLERGIES RESPIRATOIRES CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE : EXEMPLE = ASTHME

Questions 115a et 226
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire et Deuxième partie. Maladies et grands syndromes

G. Devouassoux, Grenoble

I. ASTHME : ÉPIDÉMIOLOGIE DIAGNOSTIQUE EN FRANCE

- Prévalence varie en fonction de l'âge et du sexe :
  - adulte 5 % ;
  - enfant 10-15 %.
- Maladie très étroitement liée à l'allergie.

  50 % des asthmatiques ont des tests cutanés positifs (20 % en population générale).

A. Environnement

1. THÉORIE DITE « HYGIÉNISTE »

- Mode de vie « urbain » propice au développement des maladies allergiques par :
  - augmentation de concentration de certains allergènes (acariens) liée au chauffage central ;
  - et à l'isolation des habitations.

2. HYPOTHÈSE INVERSE

- Mode de vie « rural » protège de maladies allergiques par « vie à la ferme » : nombreux enfants dans les fratries, niveau d'hygiène plutôt inférieur, multiplication des infections de la petite enfance ; caractéristiques environnementales et nutritionnelles spéciales (endotoxines dans l'environnement des animaux de la ferme, consommation de lait cru...), présence d'autres animaux domestiques (chats) qui pourrait également jouer un rôle protecteur.

3. MAIS, POUR LE MEILLEUR OU POUR LE PIRE, EN FONCTION DE L'ÂGE AU MOMENT DE L'EXPOSITION À L'UN OU L'AUTRE DES 2 ENVIRONNEMENTS

- Si exposition dès les premières semaines de vie : rôle protecteur.
- Si exposition plus tardive, pendant l'enfance : rôle plutôt néfaste.
- Donc fonction protectrice ou délétère d'exposition allergénique sur statut clinique ultérieur dépendante de « maturation » du système immunitaire à l'âge de l'exposition.

B. Génétique

Importance capitale. Recherche d'antécédents familiaux de maladies allergiques, asthmatiques ou autres.

On sait depuis peu que :

- Asthme = maladie **polygénique**.
- Gènes candidats localisés sur les régions chromosomiques 5q31.1-q33.1 qui sont :
  - gènes de **Cytokines** : interleukines 5, 4... ;
  - gènes de chaîne béta du **récepteur de haute affinité des IgE**...
- Génétique qui explique la prédisposition à produire des IgE en réponse aux allergènes de l'environnement = une autre définition de l'**atopie** (ou « terrain atopique »).
- Asthme = manifestation clinique fréquente de l'atopie, autant que rhinites et eczéma dit « atopique » : **triade atopique** = Asthme, Rhinites, Eczéma Atopique (AREA, mnémotechnique).
- Association très pertinente chez l'enfant asthmatique, moins chez l'adulte chez qui les tests cutanés sont moins souvent positifs vis-à-vis des allergènes communs.

C. Épidémiologie des allergènes

1. PNEUMALLERGÈNES (ALLERGÈNES INHALÉS)

- Allergènes domestiques :
  - acariens (notamment *Dermatophagoides pneronyssinus*), blattes, squames de chats, de chiens ;
  - certaines moisissures (dont *Alternaria*).
- Allergènes extra-domestiques :
  - pollens de graminées, d'arbres, d'herbacées ;
  - **intérêt de connaître le calendrier pollinique de sa région d'exercice** ;
  - moisissures (notamment *Aspergillus fumigatus*).

2. TROPHALLERGÈNES (ALLERGÈNES ALIMENTAIRES)

- Surtout pendant l'enfance, associés à des signes digestifs ou cutanés.

- Enfant : œuf, poisson, lait, arachide sont les plus fréquemment en cause.
- Adulte : rarement concerné.
- Possibilité de réactions croisées entre pneumallergènes et trophallergènes : mollusques et acariens, crustacés et blattes, latex et châtaigne ou avocat, pollen de bouleau et pomme, les pollens de graminées et le céleri...
- Chez un enfant qui a des antécédents **familiaux** d'atopie, la sensibilisation à l'œuf dans la petite enfance est prédictive de l'apparition ultérieure d'allergie respiratoire et notamment d'asthme.

3. ALLERGÈNES PROFESSIONNELS

- Plus de 250 substances ont été incriminées.
- Origine professionnelle de 10-15 % des asthmes.
- Première maladie respiratoire professionnelle.
- **Attention** : deux types selon poids moléculaire :
  - allergène de haut poids moléculaire :
    - immunogène à lui seul,
    - déclenche seul une réaction immunologique allergique classique,
    - donc toujours anticorps IgE spécifiques d'épitopes de l'allergène,
    - donc RAST valable,
    - exemple : latex, céréales, allergènes d'origine animale, enzymes... ;
  - allergène de bas poids moléculaire :
    - pas immunogène à lui seul (haptène),
    - ne déclenche une réaction immunologique allergique classique qu'après sa fixation à une « protéine porteuse » du malade,
    - donc 3 types d'IgE : antiporteur, antihaptène, antilien (région de jonction haptène-porteur),
    - mais IgE **spécifiques d'haptène** inconstantes (allergie par les 2 autres types),
    - donc RAST (allergène standard sans porteur) **peut être pris en défaut**,
    - exemple : isocyanates, aldéhydes, résines, persulfates, médicaments, certains métaux (chrome, nickel, platine).
- Maladies professionnelles :
  - reconnues sur des tableaux cliniques spécifiques ;
  - indemnisées au titre du régime général et/ou au titre du régime agricole d'assurance maladie ;
  - reconversion professionnelle, changement de poste ++.

D. Cofacteurs favorisant les crises

1. MÉDICAMENTS (VOIR AUSSI CHAPITRE 26, p. 236 à 238)

- Par effet sur l'acide **arachidonique** :
  - aspirine et Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (**AINS**) ;
  - 10-20 % des asthmatiques ;
  - classique syndrome de F. Widal : Intolérance à l'aspirine avec polypose naso-sinusienne et asthme volontiers sévère ;

- physiopathologie mal connue, intolérance par anomalies (génétiques ?) du métabolisme de l'acide arachido-nique ? ;
- **tous** les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques sont **contre-indiqués** ;
- nouveaux AINS : anti-COX 2 (célécoxib, rofécoxib) alternatives possibles et intéressantes.

- Par effet bronchoconstricteur :
  - béta-bloquants : **formellement contre-indiqués** ;
  - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : plus rarement bronchospasme, plus souvent toux, ;
  - tout traitement inhalé peut être responsable d'un bronchospasme et d'une toux ;
  - ne pas utiliser pour nébulisation des solutés hypo ou hypertonique.

Allergologie

2. CAS DES SULFITES

- Conservateurs alimentaires ou utilisés dans vinification.
- Action par mécanisme analogue aux AINS.
- Intolérance aux sulfites présente chez 4 à 8 % des asthmatiques.

3. POLLUTIONS DIVERSES

- Tabagisme (même passif) : favorise l'apparition et le développement de l'asthme infantile.
- Pollution atmosphérique :
  - pas de démonstration définitive de rôle de la pollution (dioxides de souffre, d'azote...) **dans l'augmentation de la prévalence** de la maladie asthmatique allergique malgré les études épidémiologiques des 15 dernières années (mais rôle **favorisant des crises** bien établi) ;
  - mais, selon l'étude biologique de divers polluants, amplification possible de réponse immunitaire allergique à de multiples étapes ;
  - exemple : effet synergique des particules de gas-oil (diesel) sur stimulation antigénique de réponses inflammatoires IgE dépendante.

E. Facteurs aggravant un asthme déjà établi

1. TABAGISME

- Actif ou passif.
- Action irritante et inflammatoire directe sur voies aériennes.

2. POLLUTION DOMESTIQUE OU ATMOSPHÉRIQUE

- Augmentation de la sévérité de l'asthme.
- Tous les polluants atmosphériques (NO_2, CO_2, SO_2, particules fines, O_3...).

3. INFECTIONS

- La majorité des exacerbations d'asthme chez l'enfant sont liées à des infections virales : VRS, virus *influenzae*, *para-influenzae* etc.
- Aussi facteur aggravant chez l'adulte.

4. MALADIES ORL

- Asthme et rhinite/sinusite fréquemment associés.
- Relation physiopathologique probable et clinique certaine entre les deux types de manifestations allergiques respiratoires.
- Donc à prendre en compte dans conduite diagnostique et thérapeutique.

5. REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

- Trois fois plus fréquent chez l'asthmatique.
- D'autant plus que l'asthme est sévère et ancien.
- Rôle dans les exacerbations de la maladie asthmatique.

6. EXERCICE PHYSIQUE

- Bronchospasme survenant 5 à 15 minutes après le début d'un exercice.
- Un asthmatique sur 2.
- Physiopathologie encore mal connue.
- Mais à savoir car tests d'allergie parfois seulement positifs **après** exercice (vrai aussi pour des maladies allergiques cutanées).

7. FACTEURS HORMONAUX

- Souvent évoqués dans l'aggravation ou l'amélioration de l'asthme.
- Mécanismes mal connus.
- Périodes critiques : puberté, ménopause, grossesse, menstruation.

8. FACTEURS PSYCHOLOGIQUES : STRESS EN TOUS GENRES

II. CLINIQUE : FORMES CLINIQUES DE L'ASTHME ALLERGIQUE

A. Forme typique : l'asthme aux acariens

1. CONTEXTE

- Enfant et adulte jeune.
- Terrain atopique connu.
- Antécédents de dermatite atopique.
- Symptomatologie respiratoire basse.
- Mais association fréquente à une rhinite.

2. CRISE TRÈS CARACTÉRISTIQUE

- Dyspnée **expiratoire** accompagnée d'une toux sèche.
- Recrudescence nocturne ou au petit matin.
- Réveils à répétition.
- S'achève en général par une expectoration claire et perlée (tapioca).

3. CIRCONSTANCES

- Les circonstances de déclenchement identiques.
- Le caractère répétitif de la pathologie.
- Évoquent l'origine allergique :
  - unité d'action (mêmes symptômes) ;
  - unité de lieu (chambre à coucher) ;
  - unité de temps (surtout la nuit, surtout l'automne-hiver).

Allergologie

B. Autres asthmes allergiques

1. POLLENS

- Plus souvent une rhinite qu'un asthme.
- Mais 1/6 cas d'asthme atopique est exclusivement pollinique.
- Particularités de temps (calendrier pollinique) et de lieu (couvert végétal).

2. ASTHMES PROFESSIONNELS

- 2 à 15 % des asthmes.
- La plus fréquente des maladies respiratoires d'origine professionnelle.
- Survient le plus souvent chez un travailleur n'ayant pas d'antécédent respiratoire connu.
- Survient au travail, s'améliore ou disparaît lors des périodes de congé.
- Diagnostic et identification de l'allergène impératifs car :
  - le meilleur traitement = éviction de l'allergène ;
  - mais conséquences socio-professionnelles sérieuses ;
  - reconnaissance au titre de maladie professionnelle = **à discuter au cas par cas** :
    - avantages pour le patient variables,
    - avantages pour la collectivité : prise en charge spéciale.
- Déclaration de maladie professionnelle : une arme à double tranchant.
- Reclassement ou changement de poste : souvent désavantageux.
- Licenciement toujours à craindre.
- **Allergènes professionnels : très variés** : adresses utiles ++++ : http://www.allergonet.com – http://www.allergique.org http://www.asmanet.com.

III. DIAGNOSTIC : SURTOUT PAR L'INTERROGATOIRE

A. Interrogatoire

1. ÉTAPE CLEF DU DIAGNOSTIC

Il doit être rigoureux et exhaustif : « on ne trouve que ce qu'on a recherché ! ! ! ».

- Antécédents personnels et familiaux d'eczéma, d'asthme, de rhinite.
- Périodicité de la symptomatologie.
- Son caractère transitoire ou permanent.
- Caractéristiques du milieu de vie (habitat, profession, tabagisme, pollution atmosphérique...).
- Circonstances possibles et spécifiques de déclenchement ou d'aggravation.

B. Tests cutanés

Méthode diagnostique la plus sensible et la moins chère pour faire la preuve d'une sensibilisation vis-à-vis des différents allergènes.

1. PRICK-TEST : À UTILISER EN 1re LIGNE

Voir aussi p. 210-214.

- Réaction positive = papule.
- Vérifier que les témoins sont corrects sinon allergènes **ininterprétable**.
- Mesurer la réponse à chaque allergène :
  - papule d'au moins 4 mm de diamètre chez l'adulte ;
  - 3 mm chez l'enfant ;
  - ou au moins 2/3 de la papule obtenue par le témoin positif.

2. INTRA-DERMORÉACTION

Utilisation plus rare sauf pour médicaments et venins d'hyménoptères.

3. TESTS BIOLOGIQUES

Hyper-éosinophilie informative mais non spécifique.

4. DOSAGE IGE TOTALES (B55)

- **Dépense inutile : ne pas la faire** !
- Seul intérêt reconnu en pneumologie : diagnostic et suivi d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique ++.

5. DOSAGE IGE SPÉCIFIQUES (B275)

- Plus cher que tests cutanés, donc à faire seulement si tests cutanés non réalisables (ou non interprétables) ou discordants avec interrogatoire.
- Suivi de l'efficacité d'une désensibilisation ; mais encore en évaluation.

C. Tests de provocation spécifique

- **Toujours dangereux** : donc à réaliser en milieu hospitalier.
- Seulement utiles pour avoir des certitudes.
- Surtout en pathologie professionnelle.
- Reconnaissance au titre de maladie professionnelle.
- **Méthode** : exposition à concentrations progressivement croissantes d'allergène.
- Volume expiratoire maximal/seconde (VEMS) mesuré de manière très régulière.
- Test POSITIF si abaissement d'au moins 20 % du VEMS.
- **Mais négativité** d'un test ne suffit pas à exclure le diagnostic d'asthme professionnel.
- **Attention** : broncho-constriction tardive possible (de la 6e à la 24e heure) donc **obligation de surveillance prolongée du malade**.

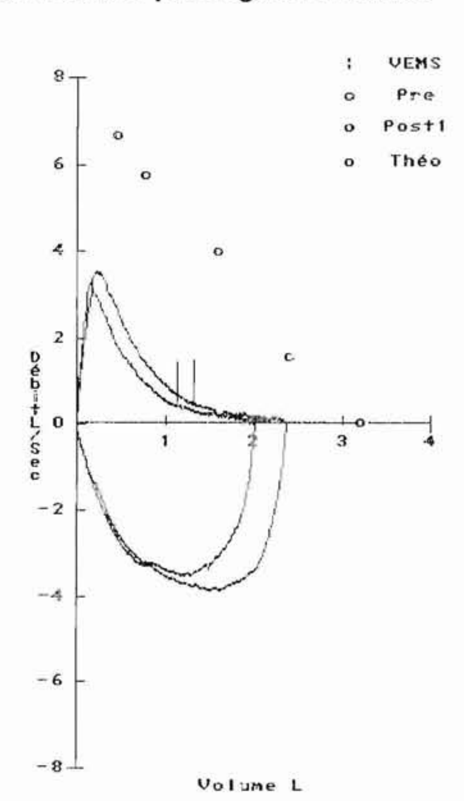


Figure 1. Trouble ventilatoire obstructif

Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) chez un patient présentant un asthme. Courbe débit volume d'aspect caractéristique avec aspect concave en haut de la partie supérieure de la courbe (expiratoire) et qui signe la présence d'une obstruction bronchique caractéristique. Volume maximal seconde (VEMS) : 1 180 mL (43 % de la valeur théorique), rapport de Tiffeneau (VEMS/Capacité vitale) : 54 % (63 % de la valeur théorique).

IV. TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE DU PATIENT ASTHMATIQUE ALLERGIQUE

A. Traitements antiallergiques

- **Éviction** des allergènes : le meilleur traitement étiologique.
- **Désensibilisation spécifique** (ou **immunothérapie**) :
  - son efficacité et son innocuité dépendent de quelques règles :
    - responsabilité certaine de l'allergène dans la symptomatologie,
    - et seul responsable : malade non polysensibilisé,
    - éviction déjà mise en place,
    - asthme stable,
    - de type intermittent ou persistant léger,
    jamais les types persistants modérés et sévères : **vraies contre-indications** ;
  - vérifier l'absence de :
    - traitement par béta-bloquant,
    - grossesse en cours ;
  - vérifier que le malade est :
    - âgé de plus de 5 ans,
    - habituellement bien observant,
    - informé de la technique (traitement oral ou injectable et de sa durée),
    - décidé à coopérer à la désensibilisation ;
  - avant chaque injection, vérifier que :
    - débit expiratoire de pointe (DEP) est supérieur à 70 % de la valeur prédite,
    - aucun béta-bloquant n'a été prescrit depuis la dernière consultation,
    - matériel de réanimation est disponible à portée de main,
    - surveillance organisée pour les 30 minutes suivant l'injection ;
  - **méthode classique : injection S/C :**
    - injection de doses croissantes d'extrait allergénique standardisé,
    - jusqu'à atteindre la dose d'entretien,
    - laquelle sera ensuite renouvelée **chaque mois** pendant au moins **3 ans**,
    - **bonus** : traite en même temps la rhinite,
    - **risque** : déclenchement d'une réaction allergique locale ou générale, donc de crises d'asthme chez l'asthmatique ;
  - complications locales, au point d'injection :
    - érythème et/ou œdème, prurit,
    - si importantes : ralentir ou interrompre momentanément la progression des doses ;
  - **méthode orale** :
    - désensibilisation par voie sublinguale/orale,
    - intérêt dans le traitement de la rhinite ++,
    - pour l'asthme, peu d'études disponibles,
    - doivent être réalisées pour obtenir des garanties d'efficacité et d'innocuité ;

Allergologie

- **résultats observés** (donc raisonnablement attendus) :
  - contrôle de l'asthme allergique,
  - prévention de la polysensibilisation,
  - prévention de la survenue de l'asthme,
  - prévention de l'hyperréactivité bronchique.

B. Traitements de fond

1. INDICATIONS SELON SÉVÉRITÉ DE L'ASTHME

- Sévérité en 4 stades : critères du **GINA** (*Global INitiative on Asthma*) 1998 et 2002.
- **Palier 1** : asthme intermittent :
  - symptômes diurnes moins d'1 fois/semaine ;
  - symptômes nocturnes : moins de 2 fois/mois ;
  - débits expiratoires de pointe (DEP) jamais inférieur à 80 % des valeurs prédites ;
  - avec une variabilité de moins de 20 % ;
  - patient asymptomatique entre les crises ;
  - débits expiratoires de pointe (DEP) normaux entre les crises.
- **Palier 2** : asthme persistant léger :
  - symptômes diurnes ≥ à 1 fois/semaine et moins d'une fois/jour ;
  - symptômes nocturnes plus de 2 fois/mois ;
  - débits expiratoires de pointe (DEP) ≥ à 80 % des valeurs prédites ;
  - variabilité comprise entre 20 et 30 %.
- **Palier 3** : asthme persistant modéré :
  - symptômes quotidiens ;
  - utilisation quotidienne de béta2-mimétiques ;
  - crises perturbant des activités normales ;
  - symptômes nocturnes plus de 2 fois/semaine ;
  - débit expiratoire de pointe (DEP) entre 60 et 80 % des valeurs prédites ;
  - variabilité de plus de 30 %.
- **Palier 4** : asthme **persistant sévère**, un seul des 5 critères suivant suffit :
  - symptômes permanents ;
  - limitant les activités physiques ;
  - symptômes nocturnes fréquents ;
  - débits expiratoires de pointe (DEP) ≤ à 60 % des valeurs prédites ;
  - variabilité toujours supérieure à 30 %.

2. REMARQUES

À l'intérieur de ces catégories :

- Un patient est susceptible de présenter des exacerbations aiguës.
- Il est aussi susceptible de s'améliorer (sous traitement ou spontanément).
- Donc évolution toujours possible vers palier inférieur ou supérieur.

C. Prise en charge d'un patient asthmatique

Asthme = maladie chronique évoluant par poussées.

1. ÉDUQUER LE PATIENT

- Établir une relation de confiance entre soigné et soignant ++.
- Déterminer et suivre la sévérité de la maladie.
- Éliminer les facteurs de déclenchement des crises.
- Établir un plan de prise en charge au long cours : asthme = maladie chronique.
- Établir un plan de prise en charge des exacerbations : l'asthme évolue par poussées.
- Objectif : assurer le **contrôle de la maladie asthmatique** :
  - tous les **3-6 mois**, évaluation clinique du contrôle de l'asthme ;
  - pour ajuster si nécessaire le traitement de fond ;
  - contrôle à juger sur :
    - absence de symptôme et de retentissement sur qualité de vie : questionnaire de Juniper,
    - absence de consultation (ou d'hospitalisation) en urgence,
    - consommation faible ou nulle de béta-2 agonistes à courte durée d'action,
    - DEP normaux et absence de fluctuation ;
  - consultations de suivi plus rapprochées, jusqu'à 1/mois, si asthme de stade 3 ou 4 ;
  - après 3-6 mois de traitement :
    - si bon contrôle de l'asthme : passage au palier inférieur,
    - si mauvais contrôle : rechercher à nouveau des causes de mauvais contrôle et y porter remède avant d'envisager de passer au palier thérapeutique supérieur.

2. LE PATIENT DOIT SAVOIR

- Se servir d'un appareil de mesure du débit expiratoire de pointe (DEP), ou « *peak-flow* ».
- Tenir un agenda notant :
  - les 2 mesures quotidiennes du peak-flow : matin et soir ;
  - les crises à leur date et heures : diurne/nocturne ;
  - les circonstances déclenchantes de chacune.
- Grande utilité des centres d'éducation de l'asthmatique :
  - hospitaliers ou extra-hospitaliers ;
  - présents dans toutes les régions ;

- contribuant grandement à l'éducation donc à la prise en charge des patients ;
- surtout des enfants (et de leurs parents).

D. Indications des traitements de fond

1. ASTHME INTERMITTENT

- Aucun traitement de fond n'est nécessaire.
- Bêta-2 mimétiques **inhalés** de courte durée d'action (CDA) à prendre à la demande.
- Bêta-2 mimétiques ou cromoglycate de sodium *per os* en prévention avant exercice ou exposition aux allergènes.
- **Attention** :
  - le médecin doit veiller à ce que la prise des bêta-2 mimétiques soit effective ;
  - donc éduquer le patient pour qu'il utilise correctement les dispositifs d'inhalation ;
  - apprentissage qui est partie intégrante de l'acte thérapeutique.

Allergologie

2. ASTHME PERSISTANT LÉGER

- Traitement de **fond requis**, mais modalités mal codifiées.
- Soit corticothérapie inhalée : selon les auteurs, de 200 à 500 µg/jour.
- Soit cromoglycate de sodium ou nédocromyl de sodium ou théophylline à libération prolongée.
- Soit encore antirécepteurs des leucotriènes (montélukast) mais leur place n'est pas parfaitement déterminée.
- En plus : bêta-2 mimétiques inhalés CDA à la demande (en cas de symptômes), mais en évitant de dépasser 3 à 4 prises/jour.

3. ASTHME PERSISTANT MODÉRÉ

- Traitement de fond impératif par **bithérapie** associant :
  - **corticoïde inhalé** à dose supérieure ou égale à 500 µg/jour ;
  - **et bronchodilatateur LDA** (à longue durée d'action) ;
  - et **si besoin** théophylline ou bêta-2 mimétique LDA.
- Antirécepteur des leucotriènes peut être associé au corticoïde : actions synergiques.
- Bien sûr toujours : bêta-2 mimétiques inhalés CDA à la demande, sans dépasser si possible 3 à 4 prises quotidiennes.

4. ASTHME PERSISTANT SÉVÈRE

- Corticoïde inhalé à dose de 800 à 2 000 µg/jour.
- **Avec** bronchodilatateur LDA (béta-2 mimétiques LDA) et/ou théophylline à libération prolongée.
- Corticothérapie per os et au long cours à la posologie la plus faible possible qui permet de contrôler les symptomes.

- Bien sûr toujours : bêta-2 mimétique CDA (courte durée d'action) à la demande autant que nécessaire.

E. Traitement d'urgence des crises d'asthme grave

Il dépend de la gravité de l'exacerbation :

1. AU DOMICILE

- Évaluation clinique.
- Mesure des DEP.
- Oxygénothérapie (6-8 l/min).
- Béta-2 agonistes (nébulisation ou aérosol-doseur, 6-8 bouffées).
- ET corticoïdes *per os* (prednisolone, Solupred®, 1 mg/kg/jour).
- Si amélioration franche, le traitement ambulatoire suffit avec :
  - prednisone 1 mg/kg/jour pendant 10 jours ;
  - majoration du traitement de fond (passage à palier supérieur) ;
  - consultation pneumologique sous 8-10 jours.

Allergologie

2. HOSPITALISATION D'URGENCE SI PAS D'AMÉLIORATION OU SI AGGRAVATION SECONDAIRE

- Par transport médicalisé.
- Malade adressé à la structure qui correspond à son état (gravité clinique).
- Arrivé en réanimation :
  - mélange oxygène-hélium (Héliox) :
    - diminue les résistances bronchiques à l'écoulement des gaz,
    - facilite le travail respiratoire et,
    - permet parfois d'éviter l'intubation ;
  - ventilation assistée :
    - difficile,
    - complications nombreuses, morts : 1/10 à, 1/4,
    - type ventilation contrôlée, sous sédation et/ou curarisation ;
  - béta-2 agonistes par voie intra-veineuse (salbutamol 0,1-0,2 μg/kg/min) :
    - augmentation, en cas d'échec, par paliers toutes les 15 minutes, jusqu'à dose plateau de 1 μg/kg/min ;
  - corticoïdes (méthylprednisolone, Solumédrol®, 1 mg/kg/j) ;
  - utilisation d'adrénaline pourra être discutée.
- Évaluations rapprochées de l'état clinique du malade et de sa réponse au traitement.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- De Blay F., « L'asthme de l'adulte », *Rev. Prat.*, 2002, 52 : 1465-71.
- Delacourt C., « L'asthme de l'enfant », *Rev. Prat.*, 2001, 51 : 2157-6.

CHAPITRE 22 ➤ ALLERGIES RESPIRATOIRES CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE : RHINITE ALLERGIQUE

Question 115b
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

G. Devouassoux, Grenoble

Allergologie

I. ÉPIDÉMIOLOGIE DIAGNOSTIQUE

- Maladie très fréquente : 10 à 40 % de population générale.
- Mais rare avant l'âge de 5 ans.
- Incidence multipliée par 3 ou 4 ces dernières décennies.
- Morbidité non négligeable, retentissement important sur qualité de vie.
- Coût élevé pour la société.
- Début à la puberté (souvent) pour les rhinites allergiques polliniques.
- Début entre 15 et 30 ans, pour les rhinites per-annuelles.
- Les intrications avec les autres maladies allergiques sont importantes, notamment avec la pathologie asthmatique. On estime que 20 % des rhinites allergiques sont associées à un asthme.
- Physiopathologie dépendante des IgE :
  - premier contact avec l'antigène (sensibilisant) ;
  - contacts ultérieurs (déclenchants).
- Manifestations cliniques biphasiques : immédiate et tardive :
  - phase immédiate : prurit nasal, rhinorrhée aqueuse, obstruction nasale ;
  - phase chronique : 6 à 24 heures après le contact antigénique = installation d'une obstruction nasale.

II. DIAGNOSTIC

A. Clinique

- Triade obstruction nasale, éternuement et rhinorrhée aqueuse : ONERA (mnémotechnique).
- Obstruction nasale souvent bilatérale.

- Éternuements en salve, précèdent :
  - rhinorrhée aqueuse ;
  - prurit nasal ou oculaire avec larmoiements ;
  - céphalées, notamment frontales : signe de participation sinusienne ;
  - jetage postérieur avec picotements pharyngés, troubles olfactifs.
- Signes généraux et troubles du sommeil possibles.

B. Enquête

- Périodicité, intensité, caractère transitoire ou permanent des symptômes.
- Importance de la gêne ressentie.
- Déterminer la gravité de la pathologie selon le Consensus *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA 2000) :
- Rhinites intermittentes : symptômes présents moins de 4 jours/semaine ou moins de 4 semaines/an.
- Rhinites persistantes : caractéristiques opposées : plus de 4 j/sem ou plus de 4 sem/an.
- Aussi classification en :
  - **légères** si :
    - pas de troubles du sommeil,
    - absence de perturbations des activités sociales, scolaires, professionnelles,
    - caractère peu gênant des symptômes ;
  - **modérées et sévères:**
    - si troubles du sommeil,
    - perturbation des activités scolaires sociales professionnelles,
    - caractère gênant ou très gênant des troubles ;
  - cette classification supprime la distinction : rhinite saisonnière/rhinite perannuelle ;
  - **elle** guide le choix thérapeutique.

C. Examen clinique

- Inspection de la pyramide nasale :
  - pli nasal caractéristique chez l'enfant (mais inconstant) = pli d'orientation horizontale, dû aux frottements répétés du nez ;
  - pli palpébral inférieur caractéristique d'allergie chez l'enfant, particulièrement si dermatite atopique associée (en est un critère mineur).

D. Rhinoscopie antérieure

- **En fait,** pour éliminer déviation septale, sinusite chronique, polypose naso-sinusienne.
- Spéculum bi-valve.

- Examen des cornets et de l'état de la muqueuse.
- Classiquement :
  - hypertrophie de la muqueuse des cornets inférieurs ;
  - hypersécrétion nasale ;
  - aspect macroscopique normalisé en période d'accalmie clinique.
- Peut être complétée par naso-fibroscopie souple : exploration plus complète de fosses nasales et méat moyen.
- Si ces explorations ne trouvent pas une autre explication à la rhinite, le diagnostic de rhinite allergique devient très probable.
- Donc poursuivre par examens allergologiques.

E. Tests cutanés

Réalisés et interprétés comme décrit ci-avant (p. 192-193).

F. Dosages biologiques

- Mêmes indications que dans l'asthme.
- Doivent être interprétés en fonction des résultats des tests cutanés et de la connaissance des réactions croisées.

G. Recherche d'une hyper-éosinophilie nasale

- Par frottis ou brossage nasal.
- Prouve l'infiltration muqueuse par polynucléaires éosinophiles.
- Mais non spécifique et inconstante : n'est pas synonyme d'allergie !
- Si forte hyperéosinophilie au frottis nasal, mais avec négativité du bilan allergologique : penser à une pathologie de type « **NARES** » (*non-allergic rhinitis with eosinophilia*).

H. Tests de provocation nasale

- Évaluer la réactivité spécifique de la muqueuse nasale à différents allergènes.
- Par rhinomanométrie : mesure les modifications manométriques nasales avant et après l'introduction de l'allergène. Un doublement des résistances, ou des manifestations cliniques doses-dépendantes, sont considérés comme des tests positifs et spécifiques vis-à-vis des antigènes utilisés.
- Test intéresant lorsqu'il y a discordance entre l'interrogatoire, les tests cutanés et/ou le dosage des IgE spécifiques.
- Il peut permettre d'éviter la réalisation de test de provocation bronchique beaucoup plus dangereux notamment chez le patient asthmatique, et il a un intérêt en pathologie professionnelle pour la reconnaissance au titre de maladie professionnelle.

I. Examen radiologique

- Pas systématique.
- Mais scanner des sinus :
  - avant toute endoscopie naso-sinusienne ;
  - et/ou si suspicion de participation sinusienne :
    - scanner (tomodensitométrie) visualise l'ensemble des cavités sinusiennes,
    - rentabilité très supérieure à radiographie simple des sinus (peu performante donc inutile).

III. TRAITEMENTS : ÉVICTION ALLERGÉNIQUE ET/OU MÉDICAMENTS

A. Médicaments locaux

- Corticoïdes locaux : en première intention dans rhinite allergique chronique :
  - agissent sur tous les symptômes de la rhinite allergique ;
  - préparations en solutions aqueuses ;
  - une seule prise par jour suffit le plus souvent.
- Antihistaminiques locaux :
  - peuvent être utiles dans rhinites allergiques ;
  - pas d'effet secondaire général ;
  - efficacité comparable à celle des antihistaminique administrés par voie générale.
- Anticholinergiques locaux :
  - rhinite aqueuse ou séro-muqueuse ;
  - mais intérêt limité en pratique clinique : pas ou peu d'effet sur la congestion nasale, le prurit et les éternuements.

B. Médicaments par voie orale ou injectable

1. ANTIHISTAMINIQUES

- Traitement symptomatique des rhinites allergiques.
- Produits de nouvelles générations : peu ou pas d'effet sédatif.
- Efficaces essentiellement sur éternuements et écoulement nasal.
- Mais obstruction nasale mal contrôlée.

2. CORTICOÏDES PAR VOIE GÉNÉRALE

- Cure courte, forte dose mais pas plus de 1 à 2 semaines.
- Utile dans rhinites allergiques particulièrement sévères et gênantes.
- Ou qui réclament un contrôle rapide des signes et symptômes.

- Facilite l'action secondaire des traitements locaux prescrits en relais.
- **Ne pas faire de corticoïdes injectables retard** +++.

3. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ADAPTÉE SELON LA GRAVITÉ DE LA RHINITE

- Rhinites intermittentes légères :
  - antihistaminique local ou oral ou décongestionnant.
- Rhinites intermittentes modérées-sévères ;
  - antihistaminique oral ou local et/ou décongestionnant ou corticoïdes locaux ;
  - toujours réévaluer la symptomatologie 2-4 semaines plus tard ;
  - si amélioration, continuer le traitement pendant 1 mois ;
  - sinon, augmenter les posologies.
- Rhinites persistantes modérées-sévères :
  - corticoïdes locaux ;
  - réévaluées après 2 à 4 semaines ;
  - si amélioration : continuer le traitement pendant un mois, ;
  - **si pas d'amélioration** : chercher d'abord erreur diagnostique et/ou traitement insuffisant :
    - y compris par mauvaise observance par le malade,
    - si échec par persistance d'**un** symptôme, **ajuster le traitement** :
      - rhinorrhée prédominante : associer un anticholinergique,
      - éternuements prédominants : associer un antihistaminique,
      - obstruction prédominante : associer corticothérapie systémique courte et décongestionnants locaux ; si insuffisant : avis chirurgical de désobstruction,
    - si échec par persistance de **plusieurs** symptômes : **augmenter le traitement** donc les doses de corticoïdes.

C. Traitements chirurgicaux

Tous d'indications **très** limitées.

Allergologie

CHAPITRE 23* ➤ ALLERGIES ET HYPERSENSIBILITÉS : CHOC ANAPHYLACTIQUE ET ASTHME AIGU GRAVE

Questions 113a et 200
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire et Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique

G. Devouassoux, Grenoble
et collectif de Dermatologues Praticiens

Allergologie

I. CHOC ANAPHYLACTIQUE

A. Clinique

1. CONTEXTE : PRINCIPAUX ALLERGÈNES INCRIMINÉS

- **Sérums** (sérothérapie), **venins** (hyménoptère, serpent).
- **Préparations d'allergènes** pour désensibilisation et tests cutanés.
- Enzymes, immunoglobulines humaines (traitement de déficit sélectif).
- **Latex** : personnel de santé (antécédents chirurgicaux ou *spina bifida*).
- **Médicaments** : pénicilline (1/50 000 injections), **anesthésiques et curares**.
- **Alimentaires** : 3e en incidence (x 5 en 10 ans par modification des habitudes).

2. PRÉSENTATION CLINIQUE

- Symptômes systémiques apparaissant quelques **minutes** ou heures après le contact avec l'antigène.
- **Gravité** des symptômes corrélée à la **rapidité** d'installation.
- Signes annonciateurs : **précèdent (inconstament) le choc** :
  - **prurit et/ou réaction urticarienne** : à rechercher systématiquement par interrogatoire (entourage du malade) car absents des chocs non anaphylactiques ; flush cervico-facial ≠ pâleur dans syncope vagale ;
  - impression de mort imminente ;
  - cyanose.
- **Choc** : prendre et reprendre la TA : choc si maxima de moins de 9 ou baisse de 4 par rapport à TA habituelle du malade et :
  - signes de collapsus ;

* Question n° 113 du programme officiel.

- perte de conscience ;
- polypnée, oppression thoracique, dysphonie ;
- douleur abdominale, dysphagie, nausée/vomissement, diarrhée.

3. LES DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

N'ont pas de signes allergiques annonciateurs et ont au contraire :

- Syncope vagale ; pâleur, antécédents identiques, évolution bénigne.
- Choc hémorragique : muqueuses pâles ; saignement extériorisé ou non (digestif...).
- Choc cardiogénique : douleurs, antécédents cardiaques.
- Choc septique : précédé de plusieurs heures ou jours par fièvre et/ou autres signes infectieux.

Allergologie

B. Prise en charge du choc anaphylactique

- **Immédiatement : arrêt** de l'administration de l'agent en cause +++.
- **Immédiatement** : adrénaline S/C 0,01 mg/kg ; répéter après 15-20 minutes selon TA.
- **Tout de suite après** : appel SAMU pour transfert en Unité de Soins Intensifs.
- **En attendant** : surveillance cardio-vasculaire et neurologique.
- Dès que moyens de réanimation disponibles :
  - adrénaline IV : adulte : 0,5-5 µg/min ; enfant : 0,1-1 µg/min ;
  - remplissage vasculaire par macromolécules (Plasmion®, Elohes®) ;
  - oxygénothérapie (6-8 l/min), au besoin complétée d'une ventilation assistée ;
  - nébulisation de Béta-2 agoniste : salbutamol (Ventoline®), 5-10 mg ;
  - corticoïdes IV (1 mg/kg/6 h), signes respiratoires ou cutanés isolés ;
  - injection IV d'un antihistaminique (dexchlorphéniramine, Polaramine®, 5 mg) ;
  - injection IV corticoïde (méthylprednisolone, Solumédrol, 1 mg/kg).
- **Surveillance** clinique rapprochée : hospitalisation d'**au moins 12 h ; ATTENTION** : ne jamais oublier que des chocs d'origines différentes peuvent se succéder, réalisant des tableaux complexes, dont le diagnostic étiologique et le traitement sont difficiles.

C. Évolution du choc anaphylactique

- Dans 1/20 cas : décès brutal avant tout traitement possible.
- Si traitement adapté : évolution le plus souvent favorable.
- Mais 1 à 2 cas/10 : ré-aggravation dans les 8 premières heures (évolution biphasique) : **tout choc anaphylactique doit donc rester hospitalisé 12 à 24 h**.

- L'urgence passée :
  - confirmation d'anaphylaxie : ↑ tryptase (B100) ;
  - avant la sortie :
    - prescription de kits auto-injectables d'adrénaline,
    - Anahelp® 4 doses de 0,25 mg,
    - Anakit® 1 mg en utilisation automatique de 0,3 mg ou manuelle ;
  - **bien expliquer** : quand l'utiliser (indication), comment (technique), sans oublier de redire qu'il faudra faire renouveler le kit avant sa date de péremption.

D. Enquête allergologique

1. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DE L'ANAPHYLAXIE : À DISTANCE DU CHOC

- Présentation clinique peu spécifique.
- Interrogatoire : crucial (circonstances qui l'ont causé) mais fiabilité variable.

2. TESTS CUTANÉS

- Attention, allergènes pas tous disponibles, donc :

  Attention : un **test cutané négatif n'exclut pas la responsabilité** clinique d'un allergène.
- **Origine médicamenteuse** :
  - pénicillines : déterminants majeurs (pénicilloyl) et mineur (benzylpénicilloate) ; disponibles ; possible recherche IgE spécifiques du seul déterminant majeur ;
  - curares : tests cutanés et recherche IgE spécifiques ;
  - majorité des autres médicaments : aucune technique spécifique disponible.
- Origine alimentaire :
  - **tests cutanés indispensables :** pour décider d'un régime d'éviction ;
  - à condition de confronter résultats des tests et de l'interrogatoire ;
  - **ATTENTION** : certains chocs anaphylactiques (crustacé, noisette, céleri) n'interviennent que si l'ingestion est suivie d'un effort physique, donc, sans lui, négativité possible des tests cutanés.

II. ASTHME AIGU GRAVE

Clinique et prise en charge

1. ASTHME AIGU GRAVE = URGENCE MÉDICALE

- Mortalité importante **(10-25 %)**.

- **Signes respiratoires (polypnée > 30/min, orthopnée, difficulté à parler, sueurs, cyanose,** silence auscultatoire) :
  - tachycardie (> 120/min), pouls paradoxal (> 20 mmHg) ;
  - anxiété, agitation, impression de mort imminente ;
  - effondrement non réversible du DEP (< 150 L/min) ;
  - hypoxémie et normo/hypercapnie.

2. ASTHME AIGU TRÈS GRAVE = URGENCE MÉDICALE ABSOLUE

- Troubles de conscience.
- Pauses respiratoires.
- Hypercapnie (> 45 mmHg).
- Absence de réponse au traitement médical.

3. PRISE EN CHARGE IMMÉDIATE EN UNITÉ DE SOINS INTENSIFS

- Transport médicalisé.
- Béta2 agonistes et corticoïdes.
- Voir chapitre 21, p. 198.

CHAPITRE 24* ➤ ALLERGIES ET HYPERSENSIBILITÉS : MÉTHODES D'ENQUÊTE, TESTS ET PRISE EN CHARGE

Question 113b
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

G. Devouassoux, Grenoble
et collectif de Dermatologues Praticiens

Allergologie

Épidémiologie : voir à chaque maladie allergique, chapitres 18, 19, 20, 21, 22 et 23.

I. ENQUÊTE ALLERGOLOGIQUE

- Allergie = maladie de très longue durée. Évolution par poussées **répétitives**.
- Répétition du même tableau clinique chaque fois que les circonstances sont les mêmes : unité de temps, de lieu et d'action (symptômes).
- Essayer de repérer une circonstance particulière qui se répète au même rythme que les poussées.
- Mieux repérable par le malade (à défaut par sa mère) que par quiconque.
- Mais nécessité de reconstituer patiemment une histoire souvent déjà longue et embrouillée par des oublis et des interprétations erronées du malade.
- Donc interrogatoire « policier », pas inférieur à 30 minutes.
- Systématique et exhaustif.
- **Très performant si bien fait**.
- Permet souvent de confirmer l'allergie et de limiter la liste des allergènes à suspecter.
- Donc indispensable pour organiser la suite de l'enquête allergologique (tests).
- Encore plus **indispensable pour en interpréter les résultats**.

A. Interrogatoire

- Étape clé du diagnostic.
- Sensibilité et spécificité diagnostiques supérieures à celles des examens complémentaires.

* Question n° 113 du programme officiel.

- Moins cher : donc **commencer l'enquête par là**.
- Doit être systématique et complet : « on ne trouve que ce qu'on a recherché ! ! ! ».

1. ALLERGIE QUI MOTIVE LA CONSULTATION

- Obtenir ou reconstituer l'âge de début (ou sa date) :
  - < 1 mois : jamais allergie mais séborrhée ;
  - > 3 mois dermatite atopique **et** sa variation ultérieure typique de topographie avec âge ;
  - > 2, 3 mois : allergie alimentaire ;
  - > 3 ans, facteur de contact (type IV), augmente ensuite ;
  - > 5 ans : asthme, aussi disparition de bon nombre de dermatites atopiques ;
  - puberté : disparition de bon nombre d'asthmes ;
  - adulte : eczémas de contact.
- Périodicité de la symptomatologie : **faire préciser les circonstances déclenchant les poussées** :
  - rythmées par **repas** : **prandiale** (ou post-prandiale) : allergie **alimentaire** ;
  - coïncident avec prise d'un aliment particulier : **trophallergène probable, donc : faire tenir un journal alimentaire, éducation** ;
  - **attention : penser aussi aux colorants, conservateurs, assaisonnements de l'aliment** ;
  - rythmées par **saisons** : pollens : **pneumallergènes, toujours avec allergie respiratoire**, soit motif de consultation soit associée ;
  - domicile : acariens, compagnie d'animaux familiers : chat, plus que chien... ;
  - extérieur : pollens : comparer à carte et à calendrier pollinique de sa région d'exercice ;
  - rythmées par travail/congés : allergies professionnelles ;
  - autres facteurs favorisant les poussées : exemples : aliments riches en histamine, médicaments et aliments histamino-libérateurs ;
  - facteurs aggravant l'évolution générale de la maladie : lésions, irritation de l'organe cible ou même à distance : exemples dans dermatite atopique et dans asthme.
- Y a-t-il une localisation cutanée préférentielle ?
  - y en avait-il au début ? (diffuse au fil des poussées donc le plus tôt, le plus caractéristique) ;
  - **mains** : ménage, profession, bricolage ;
  - **visage** : cosmétiques : **attention** : allergène peut être transmis au visage par mains **(manuporté)** ; ou par air ambiant **(aéroporté)** : poussières, mais toujours allergie respiratoire associée ;
  - tout objet métallique au contact habituel de la peau ;
  - **ne pas oublier les protections : gants de travail ou de ménage** (**voir : allergie au LATEX**).

Allergologie

- Faire préciser l'évolution :
  - rythme des poussées : < 1/jour ; entre 1/j et 1/semaine ; entre 1/semaine et moins 1/mois ;
  - extension (peau), retentissement sur la fonction de l'organe cible (poumons), à **quantifier** ; évaluer la gêne provoquée.

2. CARACTÉRISTIQUES DU MILIEU DE VIE

Habitat, profession, loisirs, tabagisme, pollution atmosphérique...

3. RECHERCHER UN TERRAIN ATOPIQUE

- Antécédents allergiques : surtout Asthme, Rhinite, Eczéma (dermatite) Atopique (AREA, mnemotechnique).

4. ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

- AREA et urticaires ; aussi autres signes d'allergie alimentaire.
- **Même interrogatoire pour l'antécédent que pour l'allergie actuelle.**
- **Toujours rechercher une seconde allergie (en plus de celle qui motive la consultation)** : soit **présente** : examen clinique et surtout interrogatoire ; soit **passée, même lointaine** (enfance) : interrogatoire.
- Même interrogatoire pour la seconde allergie que pour l'actuelle.
- Retrouver les résultats des précédentes enquêtes et des traitements s'il y en a eu.

5. ANTÉCÉDENTS ALLERGIQUES FAMILIAUX

- AREA.
- Allergie à IgE (type I) = forte composante génétique donc :
  - surtout ceux de la mère et du père ;
  - mais peuvent différer entre famille et malade, y compris sa maladie en cours.
- Interrogatoire comme ci-dessus.

B. Principaux tests

Interprétation à toujours confronter avec la clinique. Si discordance, poursuivre l'enquête : IgE spécifiques (B275).

Attention : tous les allergènes ne sont pas encore connus et/ou disponibles : un résultat négatif n'a donc pas de valeur.

Choisir d'abord les allergènes que l'interrogatoire rend le plus suspect et/ou qui sont les plus fréquents.

1. PATCH TEST CLASSIQUE (DONC À RÉPONSE TARDIVE)

- Indiqué si facteur de contact suspecté sur interrogatoire et sur localisation des lésions.

- Détecte des hypersensibilités « retardées » donc type IV donc lecture du test tardive = 48 h.
- Batteries de 10 à 15 d'allergènes standardisés (commercialisées).
- Allergène appliqué sur **peau saine** :
  - en haut du dos ;
  - à distance d'une poussée et après arrêt des corticoïdes (abaissent la sensibilité).
- Batterie standard (allergènes les plus fréquents).
- **Et** batterie complémentaire selon interrogatoire : profession, produits manipulés.
- **Et** produits apportés par le malade, échantillons de ceux avec lesquels il est en contact : à diluer dans vaseline, eau ou acétone.
- Sparadrap hypoallergique pour coller le pansement occlusif du test.
- Décollé à 48e heure et lecture aussitôt ; nouvelle lecture à 96 h et si possible à une semaine.
- Réponse semi-quantifiée en :
  + : érythème et œdème ;
  ++ : érythème et œdème et vésicules ;
  +++ : érythème et œdème et vésicules dépassant nettement la zone d'application.
- Lecture par médecin entraîné : faux positifs par irritation etc.
- Version simplifiée : simple application du produit sur la peau, sans aucun pansement : plus pratique, moins sensible.

Allergologie

2. PATCH TEST PRÉCOCE

- Indiqué si suspicion d'allergie à IgE **et** si prick test impossible.
- Patch test = pas d'introduction dans l'organisme, pas de risque lié aux prions.
- Cas du **lait** : prick test interdit depuis vache folle (sauf exception ci-dessous).
- Si IgE = type I donc immédiate donc lecture précoce.
- Lecture à 15-30 minutes.
- Provoque une lésion urticarienne.
- Faisable aussi pour œuf.
- Double test : faire deux batteries identiques mais une pour lecture précoce (IgE = type I) l'autre pour lecture tardive (HSR = type IV).

3. PRICK TEST CLASSIQUE : TESTS POUR HYPERSENSIBILITÉS À IGE (TYPE I)

- **Arrêt de tout antihistaminique une semaine avant le test** (pas toujours possible).
- Si mastocytes et histamine dépendante = réaction explosive **donc lecture précoce** : à partir de 15 minutes.
- À distinguer d'histamino-libérations non immunes ; **donc recherche préalable de dermographisme** : frottement appuyé de peau du haut

du dos avec abaisse-langue ; lecture à 5-10 min, nouvelle lecture à 4-6 h car forme (rare) tardive.

- Prick test à ne pas utiliser chez le petit enfant.
- **Indiqué si suspicion d'allergie à IgE sur interrogatoire pour en identifier la cause.**
- **Tester en dehors de toute poussée ;** hygiène antiallergique, si possible : régime.
- Allergènes choisis d'après concordances expositions successives/poussées selon interrogatoire et journal tenu par le patient.
- Parmi ceux-ci, commencer par les plus fréquents dans la population d'allergiques de la région.
- **Allergènes alimentaires** (**trophallergènes**) standardisés (commercialisés) ou issus d'extraits natifs ; si doute, aliment suspect lui-même :
  - commencer par les plus fréquents : œuf, cacahuète, blé, soja ;
  - cas du lait : le plus fréquent mais prick-test interdit depuis la vache folle **sauf** avec échantillon du lait que boit habituellement le malade et que lui-même apportera ; sinon patch test et/ou IgE spécifiques.
- **Allergènes respiratoires** (**pneumallergènes**) seulement si allergie respiratoire, ORL ou oculaire comme cause principale ou seulement associée :
  - allergènes standardisés : commencer par les plus fréquents dont : acariens, pollens, squames d'animal de compagnie : plus chat que chien.
- Dépôt d'une goutte d'allergène dilué sur la peau (avant-bras).
- Faire toujours aussi **témoin négatif** (solvant de l'allergène) et idéalement **témoins positifs** : histamino-libérateur par dégranulation mastocytaire (codéine) et histamine elle-même qui explore la réactivité cutanée.
- Faire une effraction de l'épiderme **seul** à travers chaque goutte (allergène ou témoin) avec lancettes jetables.
- Lecture à partir de la 15e minute.
- Vérifier négativité de **témoin négatif** ; si **positif tous les allergènes sont ininterprétables** ; et chercher un dermographisme.
- Si absence de réponse du **témoin positif** : chercher un traitement par antihistaminique anti-H1 ou anti-H2, par antidépresseur tricyclique ; et refaire les tests après arrêt.
- Comparer réponse positive (papule) de chaque allergène à celle du témoin positif ; évaluation sur diamètre.
- Expression semi-quantifiée : rapport allergène/témoin positif ; l'allergène est dit positif si au moins égal au 1/3 de témoin positif.
- Ou dans l'absolu : diamètre supérieur à 4 mm chez l'adulte et à 3 mm chez l'enfant.

4. INTRADERMO-RÉACTION

- Plus sensible que prick-test.
- Moins utilisée sauf pour venins d'hyménoptères ou médicaments.

- Commencer par de grandes dilutions : 1/10 000 ou 1/100 000.

5. **TEST D'ÉVICTION RÉINTRODUCTION**
   - **Éviction seule le plus souvent**.
   - **Médicament : test d'arrêt du suspect** (ou, si arrêt dangereux, de substitution par autre principe actif dans autres excipients).
   - **Test d'usage** : allergies professionnelles :
     - éviction/réintroduction par le rythme travail/congés et par modification des conditions de travail : exemple : gants néoprène/gants latex ;
     - recherche d'une allergie alimentaire croisée (banane le plus souvent ; kiwi, avocat, châtaigne) ;
     - **prise en charge en maladie professionnelle si confirmée**.

6. **TESTS DE PROVOCATION**
   - **Toujours dangereux, donc service de réanimation à proximité donc à l'hôpital**.
   - Explorent la réaction d'un organe cible de l'allergie à sa mise au contact de l'allergène.
   - Utiles pour avoir des certitudes.
   - Donc avant des décisions importantes pour l'avenir du malade : **décision d'éviction de l'allergène.**
   - Lourde de conséquence, incommode voire pénalisante (reclassement professionnel).
   - Reconnaissance au titre de maladie professionnelle.
   - **Mais faux négatifs possibles** : exemple : négativité d'un test ne suffit pas à exclure le diagnostic d'asthme professionnel.
   - **Provocation spécifique bronchique** :
     - **attention :** peut déclencher crise d'asthme sévère ;
     - **attention** : broncho-constriction tardive possible (de la 6e à la 24e heure) donc **obligation de surveillance prolongée du malade ;**
     - volume expiratoire maximal/seconde (VEMS) mesuré à intervalles très réguliers ;
     - puis exposition à concentrations progressivement croissantes d'allergène ;
     - test **positif** si abaissement d'au moins 20 % du VEMS ;
     - quantification : concentration **seuil** = la plus petite qui l'abaisse de 20 %.
   - **Provocation spécifique nasale** : rhinites :
     - **même principe** mais mesure directe de l'augmentation des résistances nasale ;
     - **rhinomanométrie** : mesure les modifications manométriques nasales avant et après l'introduction de l'allergène ;
     - facile, bien tolérée ;
     - **positive si :** doublement des résistances ou manifestations cliniques dose-dépendantes (éternuements, rhinorrhée) ;

  - intérêt lorsqu'il y a discordance entre l'interrogatoire, les tests cutanés et/ou le dosage des IgE spécifiques.
- **Provocation orale** :
  - moins dangereuse ;
  - **mais** difficile à réaliser et à interpréter, reproductibilité incertaine, ingestion de quantités importantes d'allergène ;
  - intérêt pratique limité sauf pour éviter que le malade ne s'impose, sur ses présomptions, un régime de restriction inutile voire carencé ;
  - idéalement régime hypo-allergénique pendant les trois semaines précédant le test, si possible avec arrêt des antihistaminiques, en pratique simple réduction des doses d'antihistaminiques pour stabiliser l'allergie sans régime ;
  - gélules d'allergènes standardisés **et** gélules de placebo ;
  - allergènes : principalement additifs alimentaires choisis et/ou regroupés selon la consommation du patient ;
  - après une provocation positive, attendre 3 jours pour continuer : (*wash-out*) ;
  - souvent 3 provocations avec un même allergène et 3 avec le placebo = chronophage ;
  - début de réponse en 2 heures à observer pendant 24 heures.
- **Provocations physiques** pour urticaires physiques donc non immunologiques :
  - test **d'effort** (urticaire cholinergique), test du **glaçon**, test de **pression** ;
  - rarement test aux **lumières,** test au **chaud**, test à l'eau.

7. TESTS BIOLOGIQUES

- **Éosinophilie** (exiger nombre/mm^3 et non % : normal < 500) au mieux, intérêt de marqueur du terrain atopique.
- **Dosage IgE totales** : ni sensible ni spécifique : dépense inutile **ne pas la faire** !
- **Dosages IgE spécifiques :**
  - sensibilité et spécificité comparable aux tests cutanés ;
  - plus cher ++, donc à faire seulement si ;
    - tests cutanés non réalisables ou non interprétables,
    - discordance entre interrogatoire et résultats des tests cutanés,
    - allergènes « interdits » pour Prick-test : voir « lait de vache »,
    - antigène non disponible pour les tests cutanés,
    - suivre l'efficacité des désensibilisations (évaluation en cours).

C. Prise en charge et traitements

1. PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT ALLERGIQUE

- Voir aussi : « Prise en charge d'une maladie chronique » (p. 38).
- Information et formation du patient (voir aussi p. 196).
- Établir une relation de **confiance** entre soigné et soignant.

- Déterminer et suivre la sévérité de la maladie.
- Éliminer les facteurs de déclenchement de la maladie : **prévention**.
- Établir un plan de prise en charge au long cours de la maladie chronique.
- Établir un plan de prise en charge des exacerbations aiguës.
- Objectif : assurer le contrôle de la maladie.
- Tous les 3-6 mois, une évaluation clinique du contrôle de l'asthme est requise, permettant de moduler le traitement de fond.
- **Bon contrôle si :** absence de symptômes, de retentissement sur qualité de vie, de consultation ou d'hospitalisation en urgence, de forte consommation de médicaments et, le cas échéant, d'anomalie des tests fonctionnels.
- Après 3-6 mois de traitement, un bon contrôle autorise de passer au palier thérapeutique inférieur.
- Si mauvais contrôle à 3-6 mois, chercher à nouveau des facteurs aggravants ou une mauvaise observance.
- Les rectifier ou envisager de passer au palier thérapeutique supérieur.
- Des centres d'éducation (asthme) contribuent à la prise en charge, surtout à celle des enfants.
- Les associations de malades ont aussi un rôle d'information et de soutien psychologique.

2. ÉVICTION DE L'ALLERGÈNE : LE TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE DE CHOIX

■ Conditions à remplir avant de la proposer au malade

- Allergène identifié.
- Certitude de sa responsabilité dans la symptomatologie.
- Seul responsable : pas de polysensibilisation.
- Rapport favorable bénéfice/coût de l'éviction : bonne probabilité d'efficacité, substitution facile ou pas trop pénalisante (allergie alimentaire, allergie professionnelle).

3. DÉSENSIBILISATION SPÉCIFIQUE (IMMUNOTHÉRAPIE)

■ Conditions à remplir avant de la proposer au malade

- Éviction déjà en place donc :
  - allergène identifié ;
  - certitude de sa responsabilité dans la symptomatologie ;
  - seul responsable : pas de polysensibilisation.
- **Surtout :**
  - allergie stabilisée et non menaçante : aggravations possibles en cours de désensibilisation ;
  - malade observant et informé de la technique (traitement sublingual ou injectable, durée du traitement = 3 ans !) ;
  - absence de médicaments gênants : béta-bloquants... ;

- absence de grossesse en cours ;
- patient âgé de plus de 5 ans.

■ Réalisation

- **Avant** chaque injection :
  - vérifier la tolérance de la précédente injection ;
  - matériel de réanimation disponible ;
  - surveillance programmée : au moins pendant les 30 minutes qui suivent l'injection.
- **À chaque injection** :
  - en milieu hospitalier, proximité d'unité de réanimation ;
  - injecter des doses croissantes d'un extrait allergénique standardisé jusqu'à une dose d'entretien renouvelée chaque mois pendant au moins 3 ans.
- **Après** chaque injection :
  - risque de déclenchement d'une réaction allergique locale ou générale ;
  - réactions **locales,** au point d'injection (érythème et/ou d'œdème, prurit). Si importantes : réduire momentanément la progression des doses ;
  - réactions **générales :** choc anaphylactique : réanimation, voir chapitre... ; plus souvent crise sévère et ou retardée de l'allergie traitée : surveillance.
- Cas de la désensibilisation par voie sublinguale/orale :
  - méthode d'avenir ;
  - en cours d'évaluation.

Allergologie

4. TRAITEMENTS DE FOND

- Dépendent de la sévérité de l'allergie.
- Donc évaluer la sévérité.
- Auto-évaluation (malade) : tenue d'un journal.
- Classement en stades de sévérité (médecin).
- Revoir le patient périodiquement (en général tous les 3 à 6 mois).
- Plus souvent si pas stabilisé.
- Révision du classement selon évolution sous traitements de fond.
- Les ajuster si nécessaire.
- Surveiller la tolérance.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- NDIAYE M., Dhivert-Donnadieu H., Demoly P., « Immunothérapie spécifique dans les allergies respiratoires : un traitement moderne », *Presse Med.*, 2003, 32 : 1508-16.
- DEVOUASSOUX G., « Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et l'adulte : épidémiologie, diagnostic et principes de traitement », *Rev. Prat.*, 2003, 53 : 205-13.

CHAPITRE 25 ➤ ÉVALUATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES. INTÉRÊT POUR LE DIAGNOSTIC

Question 4
Module 1. Apprentissage de l'exercice médical

B. Sauvezie, Clermont ; lecteur référent : B. Grenier, Tours

POUR LA PRATIQUE QUOTIDIENNE

- Deux performances diagnostiques clés : **sensibilité (Se) et spécificité (Sp)**.
- **La sensibilité** est la proportion de positifs chez les malades atteints de la maladie M étudiée.
- **La spécificité** est la proportion de négatifs chez les témoins, sujets atteints non de la maladie M étudiée mais d'un de ses diagnostics différentiels, m.
- La **négativité** d'un **examen très sensible** fait **exclure** le diagnostic M même s'il paraissait cliniquement probable.
- La **positivité** d'un **examen très spécifique** fait **affirmer** le diagnostic M même s'il paraissait cliniquement peu probable.
- La sensibilité est univoque : elle concerne la maladie M étudiée et elle seule.
- La spécificité n'est pas un paramètre univoque car **la spécificité varie selon le diagnostic différentiel retenu**... Exemple : VS réputée non spécifique, pourtant VS élevée = signe spécifique si diagnostic hésitant entre affection inflammatoire et affection non inflammatoire (arthrite/arthrose) mais effectivement non spécifique si hésitant entre polyarthrite et spondylarthrite.

Outils diagnostiques

I. INTRODUCTION : RENDRE COMPTE DES SIGNES

A. Une seule maladie pour chaque observation

- Chercher à rendre compte du plus grand nombre possible de symptômes et signes du malade par une seule maladie (on disait « être uniciste ») car la probabilité que deux maladies (ex : PR et LED) débu-

tent le même jour chez le même sujet est de l'ordre de 1/300 000 000 000 !

- Mais exception, surtout chez les sujets âgés : si anomalie très fréquente, à développement lent et longtemps asymptomatique, donc à début non datable, considérer d'abord que la maladie aiguë récente datable en est indépendante : exemple : signes récents (< 1,5 mois) évoquant un Horton mais présence aussi d'une arthrose rachidienne ; (retenir d'ailleurs que l'arthrose **dorsale** n'est jamais douloureuse : toujours chercher d'autres causes aux rachialgies).
- **Commencer** par essayer d'expliquer l'ensemble de l'observation par **les maladies les plus courantes** : une maladie courante est a priori plus probable.

B. Épidémiologie diagnostique

Cette probabilité épidémiologique (argument de la maladie fréquente) peut être ajustée approximativement – chez un malade donné – selon : sexe (prévalence plus élevée chez les femmes de beaucoup de maladies auto-immunes) ; âge (maladie de Horton : surtout vers 70 ans, LED vers la trentaine...) ; contexte socioprofessionnel (allergies professionnelles par exemple) ; origine caucasienne ou non (psoriasis rare chez mélanodermes et asiatiques) ; origine géographique (prévalence de SEP croissant du sud au nord de l'Europe), etc.

C. Qualité de l'hypothèse diagnostique : 2 épreuves

- Pour chaque maladie évoquée (chaque hypothèse diagnostique proposée), rechercher si un (plusieurs) de ses signes **très spécifiques** est bien **présents** dans l'observation : si présent = maladie évoquée pratiquement **certaine** (attention : sous réserve que le diagnostic différentiel qu'on a proposé en alternative soit bien choisi lui aussi).
- Pour chaque maladie évoquée (chaque hypothèse diagnostique proposée), rechercher si un (plusieurs) de ses signes **très sensibles** est **absent** dans l'observation : si absent, maladie évoquée pratiquement **exclue** (attention : un signe très sensible peut l'être moins au début de la maladie qu'à la phase d'état).

II. ÉVALUATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES (N° 4)

On désignera ici par « signes » aussi bien symptômes que signes d'examen clinique et paraclinique.

- En pratique : évaluations surtout disponibles pour les signes récement publiés.
- Principe identique pour les autres mais difficile en clinique surtout pour **signes classiques**, appris au cours de toute formation médicale : paradoxe : l'expert « diagnosticien » devrait en ignorer un sans que

rien d'important ne change dans sa façon de pratiquer (comment ne pas vérifier le cutané plantaire et examiner « normalement » une patiente suspecte de SEP ?).

A. Deux performances diagnostiques : sensibilité (Se) et spécificité (Sp)

1. SENSIBILITÉ DIAGNOSTIQUE (VOIR TABLEAU 1)

Nombre de malades M à résultat positif parmi tous les malades atteints de la maladie M, calculée en divisant nombre de malades M positifs/nombre total de malades M (exemple : 0,8) ; distincte de sensibilité chimique (ou biologique) qui est la capacité de détecter la quantité la plus petite possible d'une substance ou le plus petit changement biologique.

2. SPÉCIFICITÉ DIAGNOSTIQUE

Nombre de sujets négatifs parmi tous les sujets indemnes de la maladie M (mais atteints de m son diagnostic différentiel) ; en divisant nombre total de sujets m **et** négatifs au test par total de sujets m ; Distinct de la spécificité chimique (ou biologique) et **immunologique** qui est la capacité d'identifier à coup sûr une substance, un signal, **un antigène**, au milieu de beaucoup d'autres.

3. ATTENTION

La sensibilité est univoque : dépend exclusivement de la performance du test dans la maladie M (si malades atteints de M bien représentatifs), attention pourtant, la sensibilité d'un test peut être plus faible au début de la maladie qu'à une phase plus avancée (phase d'état, phase évoluée).

Mais la spécificité n'est pas univoque : dépend des performances du test chez des sujets indemnes de M mais qui, à tout autre point de vue que M, ressemblent d'aussi près que possible aux malades M : donc m est un parmi d'autres diagnostics différentiels importants de M ; **la spécificité varie pour chaque diagnostic différentiel** (ou chaque groupe homogène qu'on peut en faire), donc pour chaque situation clinique.

B. Qualité de l'évaluation des performances diagnostiques

- **Évaluation** du test biologique « **T** » pour distinguer la maladie « **M** » (hypothèse diagnostique) de son diagnostic différentiel le plus fréquent, la maladie « **m** ».

Tableau 1.

Test T	**Patients**		
	Atteints de **M** N : 100	Atteints de **m** (témoins) n : 100	
Positif	A Vrais positifs	D Faux positifs	$\frac{A}{A+D}$ Valeur prédictive positive (VP+)
Négatif	B Faux négatifs	C Vrais négatifs	$\frac{C}{B+C}$ Valeur prédictive négative (VP–)
	$\frac{A}{A+B}$ **Sensibilité (Se)**	$\frac{C}{C+D}$ **Spécificité (Sp)**	

1. CRITÈRES D'INCLUSION DANS L'ÉTUDE D'ÉVALUATION

En quoi M et m diffèrent et se ressemblent ?

- À déterminer avant l'étude d'évaluation des performances diagnostiques.
- Groupe **M** (malades atteints de la maladie **M**) : diagnostic de **M** absolument certain mais fait dans l'ignorance du résultat du test qu'on évalue ; **si « diagnosticien » influencé par résultat du test, la performance du test sera surestimée**.
- Groupe **m** : dont il est certain qu'ils n'ont pas la maladie M, éliminée par le diagnosticien sans connaître le résultat du test, (sinon performance surestimée) ; en épidémiologie diagnostique, **surtout pas sujets sains** (réservés à l'étude de population en santé publique) mais malades comparables en âge, sexe, symptomatologie avec ceux du groupe M : donc atteints d'une maladie qui ressemble à M mais qui est distincte de M = **diagnostic différentiel de M**.

  Mauvais témoins fréquents : personnel du laboratoire (techniciennes jeunes pour maladies d'homme ou de femme âgée ; étudiants en médecine pour maladie de femme ménopausée ; etc.).

2. DÉFINIR LE SEUIL DE POSITIVITÉ DU TEST :

Quel seuil de positivité pour le test ?

- Quand l'étude a été complétée.
- Biologiste qui doit avoir ignoré le diagnostic et même ignorer qu'il fait une étude d'évaluation.
- **Méthode courante** : est positif tout résultat qui sort des valeurs « normales ».
- Si le résultat est une variable continue : par exemple créatininémie :

Normale = moyenne ± 1 écart type ; erreur : exclut de la normale **1/3** « normaux » ; **normale = moyenne ± 2 écarts types** : erreur : exclut de la normale **1/20** normaux ; si 2 écarts types et si 20 paramètres indépendants explorés en même temps : risque théorique d'un faux positif dans 6/10 cas.

- **Méthode de la courbe ROC** : si variable discontinue ou continue (figure 1).

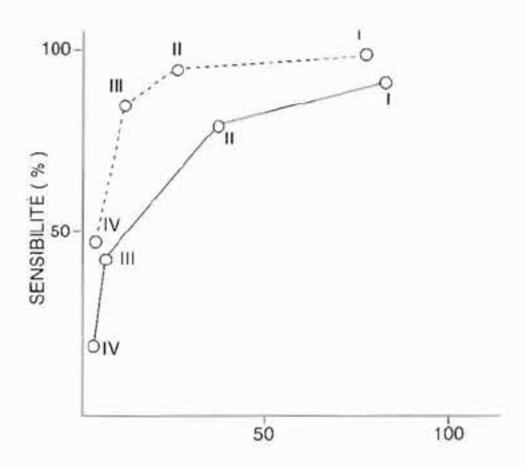


Figure 1. Courbe ROC : chiffres en %

Permet de choisir le seuil de positivité qui sépare le mieux M de m.

Donc obligatoirement *a posteriori*, l'étude finie.

> Exemple : variable **chiffrée mais discontinue** : série de dilution : 1/40, 1/80, 1/160, 1/360 etc. (transformer en titre : inverse de dilution) ou **variable qualitative** : stades histologiques croissant : I, II, III, IV.
>
> En **ordonnée % de vrais positifs** chez les malades atteints de M, en **abscisse % de faux positifs** (faux positifs : sujets indemnes de M, donc souffrant de m **et** chez qui le test est positif.).

Cas de 4 stades histologiques (figure 1, courbe du haut) : perturbation légère (stade I) : presque tous (80 %) des malades l'ont, mais anomalie si discrète qu'on peut la retrouver chez 70 % des sujets atteints de m (ou des normaux*).

À l'opposé anomalie majeure (stade IV) : presque jamais vue en dehors de M, donc rare chez les témoins : faux positifs 10 % ; mais stade tellement avancé que tous les malades M n'y sont pas encore : vrais positifs : 45 %.

Meilleur compromis : le stade qui sur la courbe se rapproche le plus du point idéal : 100 % de vrais positifs, 0 % de faux positifs, idéal jamais atteint en pratique ; dans l'exemple, le meilleur compromis est le stade III.

* Si elle existe chez le normal, a fortiori existe-t-elle chez m, mais exceptions possibles, donc vérifier toujours sur m.

- **En fonction des enjeux diagnostiques et/ou thérapeutiques, on peut volontairement privilégier pour un test.**

  Sensibilité : il est important de **dépister tous les malades,** quitte à ce que des non-malades se mêlent à eux (satde II, courbe du bas, figure 1).

  Spécificité : il est important d'**appliquer à bon escient un traitement lourd et/ou dangereux :** donc à des sujets dont on est absolument sûr qu'ils ont la maladie (stade III, courbe du bas, figure 1).
- En pratique, **on n'augmente la sensibilité qu'en perdant en spécificité et inversement**, donc deux catégories : tests (surtout) sensibles et tests (surtout) spécifiques.

  Test surtout sensible : pratiquement tous les malades (> 95 %) atteints de M sont positifs donc un **sujet négatif n'est pas atteint de M** ; mais le test est si sensible (donc peu spécifique) que des sujets indemnes de M sont aussi positifs : la **positivité a peu de valeur**.

  Test surtout spécifique : pratiquement aucun témoin n'est positif : à coup sûr, être **positif c'est être atteint de M** ; mais comme la sensibilité est moins bonne, plusieurs malades atteints de M restent négatifs : la **négativité a peu de valeur**.

Outils diagnostiques

3. EFFECTIFS DE MALADES ET DE TÉMOINS

- Aussi nombreux que possible.
- Mais le rapport nombre de malades/nombre de témoins a une grande importance.
- Sensibilité et spécificité ne dépendent pas du **rapport** des effectifs de malades, ni de témoins ; plus ils seront nombreux plus l'évaluation sera précise.
- **En revanche** pour savoir le risque d'avoir la maladie M en cas de résultat positif (valeur prédictive positive, VP+, voir tableau 1) ou pour connaître sa chance d'être indemne en cas de résultat négatif (valeur prédictive négative, VP–), le rapport nombre de malades/nombre de témoins dans l'étude d'évaluation change tout :
- Exemple (faire les calculs avec le tableau 1) test T pour distinguer M de m ; sensibilité = 0,80, spécificité = 0,80 ; changement de rapport malades/témoins par augmentation (plus rarement diminution) du nombre de témoins à nombre fixe de malades ; (trompeur : souvent, en lisant les publications, on ne fait attention qu'au nombre des malades...) :
  - on a inclus 100 M et 100 m : si je suis « positif » : risque que je sois malade : 8/10 ; si résultat négatif : chance que je sois sain : 8/10 ;
  - on a pu inclure 1 000 m pour le même nombre de M : si je suis négatif, j'ai 98/100 chances d'être sain ; si je suis positif, j'ai encore 70/100 chances d'être sain ; dans ce cas de figure, l'optimisme règne ;

- on n'a pu inclure que 10 témoins m ; si je suis positif, le risque d'être malade est de 98 %, donc quasi certitude d'être atteint ; si résultat négatif, j'ai moins d'une chance sur 3 d'être indemne : au total, la catastrophe...

Donc le choix du rapport entre nombre de malades atteints de M et nombre de sujets atteints d'une maladie « semblable » m, son diagnostic différentiel, ne doit pas être laissé au hasard mais soigneusement déterminé au préalable.

- **En épidémiologie**, pour un test de dépistage, le rapport doit être égal au rapport prévalence de M/prévalence de m dans la population étudiée ; de plus les sujets inclus dans l'étude doivent être choisis sans aucun biais, donc constituer un échantillon représentatif de la population.

  Cette évaluation est surtout utile aux bonnes pratiques médicales et à la saine gestion en santé publique ; l'addition des valeurs prédictives positives et négatives pour chaque test proposé permet de les comparer pour une maladie et pour une population donnée, afin de choisir parmi les tests le plus efficace à coût équivalent ; **l'efficience** est la somme des vrais positifs et des vrais négatifs dans tout l'échantillon étudié (malades et témoins). On peut aussi calculer un rapport de vraissemblance (ou *Likelihood Ratio*) : exemples : facteur rhumatoïde : 1-2, antinucléaires (LED) = 4, anti-Sm (LED) = 15), voir nomogramme p. 227.
- En pratique médicale, comme le sait bien le médecin praticien, le patient qui se confie à lui n'est pas le « Français moyen » mais une personne avec toutes ses particularités : à l'évidence, il y a beaucoup plus de risque que cette personne qui consulte soit malade que le « Français moyen », sinon elle ne consulterait sans doute pas. De plus, d'après l'interrogatoire et l'examen clinique, le médecin discerne que certaines maladies sont beaucoup plus probables chez ce malade que chez d'autres.
- Bien que les médecins (sauf exception) ne chiffrent pas cette probabilité, ils la formulent qualitativement : « je suis certain qu'il s'agit de la maladie M, c'est sûrement la maladie M ; c'est probablement la maladie M ; c'est sans doute la maladie M ; c'est peut-être la maladie M mais ce pourrait être tout autant la maladie m... ».
- Intuitivement aussi, le diagnosticien classe les hypothèses diagnostiques, choisit les 2 plus probables, sélectionne les examens les plus capables de confirmer la plus probable et d'éliminer l'autre. Selon l'enjeu (thérapeutique légère ou lourde, etc.) il décide si la **positivité** des résultats amène la probabilité de l'hypothèse à une valeur suffisante pour prendre la décision ou s'il poursuit sa recherche avec d'autres tests et/ou avec d'autres hypothèses.
- Soit un malade chez qui la maladie **M** et son diagnostic différentiel **m** paraissent équiprobables (probabilité de **M** avant d'avoir le résultat du test = pré-test = 50 % ou 0,5), on appliquera les valeurs prédictives obtenues dans une population (théorique) qui comporte autant de

malades que de témoins. À l'inverse, pour un malade chez qui la maladie **M** paraît deux fois plus probable que son diagnostic différentiel **m** (probabilité pré-test de **M** = 66 % ou 0,66), on utilisera des valeurs prédictives obtenues dans une population (théorique) comportant 2/3 de malades et 1/3 de témoins.

- Soit un test de sensibilité = 0,80 et de spécificité = 0,80 ; si le résultat revient **positif**, la probabilité de **M** (probabilité post-test positif), passe dans le **premier cas** de 50 à 80 % (soit augmentation de 30 %) ; s'il revient négatif (probabilité post-test négatf), elle tombe de 50 à 20 % ; avec le même test, dans le second cas (pré-test = 0,66), un résultat positif augmente la probabilité de 66 % à 88 % (soit augmentation de 22 %) et un négatif, l'abaisse à 33 % ; l'étendue de chaque variation est proportionnelle à l'apport diagnostique du test : plus elle est grande, plus le test est performant et, à coût égal, préférable.
- On remarque que cette fourchette de variation se ferme vers les probabilités extrêmes : diagnostic très probable (90 %) : passe à 95 % si test positif ; **donc si diagnostic certain à 95 % : examens complémentaires habituellement sans intérêt et de même si presqu'exclu, probabilité ≤ 5 %.**
- À l'inverse : **rentabilité maximum pour les grandes hésitations : 50/50 (*fifty/fifty*) : voir figures 2 et 3.**

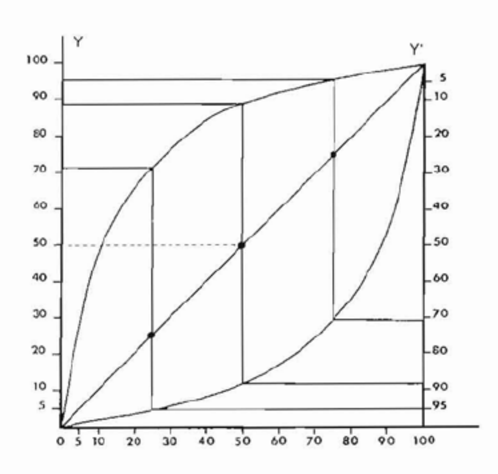


Figure 2. Application diagnostique du théorème de Bayes : chiffres en %

Prendre la probabilité Pré-test (ex : 50 %) sur l'axe Y. Si le test est positif, reporter son intersection avec la diagonale (pointillé) sur la courbe du haut par une verticale. Lire sur l'axe Y la probabilité post-test positif. Si le test est négatif, faire de même avec la courbe du bas et lire sur l'axe Y' la probabilité avec laquelle le diagnostic est exclu.

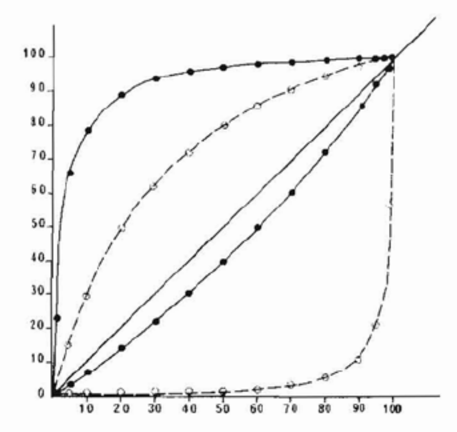


Figure 3. La courbe de Bayes : chiffres en %

Si spécificité >>> sensibilité (courbe du haut, l'efficacité du test est plus grande si son résultat est positif : ventre en haut. Si sensibilité >>> spécificité, l'efficacité du test est plus grande si son résultat est négatif : ventre en bas ; si sensibilité et spécificité sont égales, courbe symétrique, comme fig. 2.

4. COÛTS

- **Plusieurs types de coûts :** pour les caisses d'assurance, mais aussi (surtout ?) en **pénibilité** ou même dangerosité pour le malade, en difficulté de réalisation pour le laboratoire, en difficulté d'interprétation pour le clinicien ; (souvent : plus compliqué = plus coûteux = plus risqué).
- **Attention à la « mode » :** examens très récents et/ou **non** effectués en routine : danger de mauvaise exécution technique, danger d'exagérer la performance diagnostique, souvent meilleure dans les premières publications que dans la pratique quotidienne.
- Commencer par examens « faciles » (c'est pour cela qu'interrogatoire et examen physique précèdent les autres) : prélèvement simple, anodin, examen de routine donc bien maîtrisé (technique au laboratoire, interprétation du résultat par clinicien), peu coûteux ; puis faire des examens plus performants sur les seuls positifs.

5. SYNERGIE DE PLUSIEURS TESTS (VOIR PRINCIPES, TABLEAU 2)

- **Enchaînement** : comme aucun examen n'est parfait, plusieurs ont été mis au point pour le diagnostic d'une même maladie. Chacun a des performances différentes (les uns plus sensibles, d'autres plus spécifiques), il est intéressant d'enchaîner plusieurs examens, d'abord un examen surtout sensible, ensuite un test surtout spécifique (seulement sur les cas positifs au premier).
  - **Exercice** (faire les calculs avec le tableau 1) : test A : sensibilité 0,90, spécificité 0,75 ; sur les positifs en A, faire test B, sensibilité 0,80, spécificité 0,95 : nombre de malades **M** = 100, nombre de témoins **m** = 900.
    1re étape de l'enchaînement test A : 10 malades faux négatifs et 225 témoins faux positifs : soit 235 mal classés ; **2e étape de l'enchaînement** : test B sur les 315 positifs en A : 18 malades faux négatifs, 11 témoins faux positifs : mal classés : 29 ; donc total de mal classés à l'issue de l'enchaînement : malades faux négatifs : 29 (10 étape, 1, 18, étape 2) ; témoins faussement positifs : 11 (tous étape 2) ; total de mal classés 10 + 18 + 11 (39 ‰) donc 96 % d'exactitude ; avantage sur pratique systématique du meilleur test, le test B (sensibilité 0,80, spécificité 0,95) : mal classés : 65 ‰ (20 malades et 45 témoins), exactitude : 93 %.

Tableau 2. Synergie de plusieurs tests en cascades : autre exemple

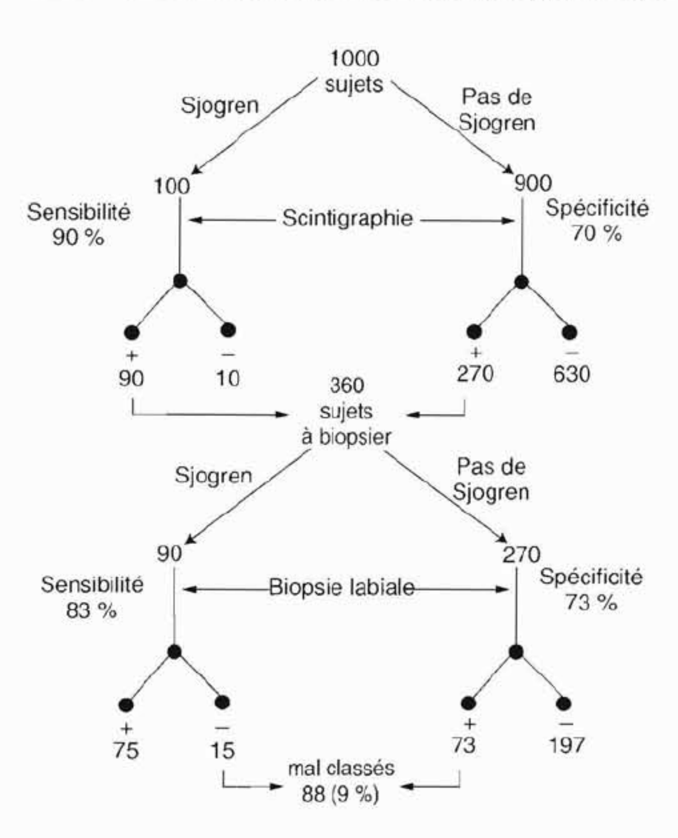
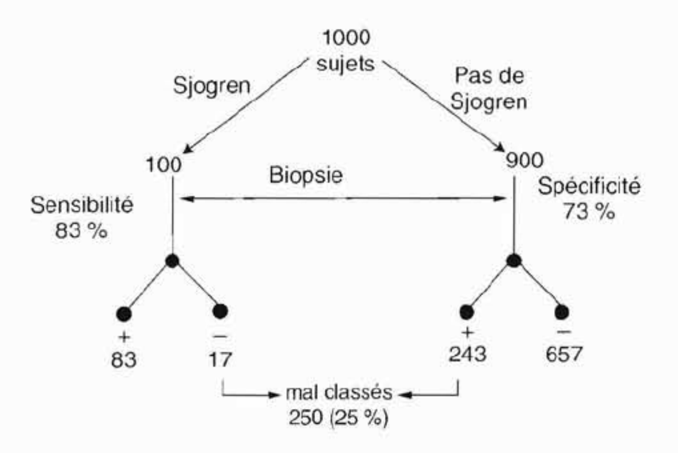


Tableau 3. Comparaison du meilleur test* pris isolément avec la cascade



Pour comparer, vérifier, compléter...

- Grenier B., *Évaluation de la décision médicale,* coll. « Évaluation et statistique », 2e édition, Masson,Paris, 1996.

* Le premier test pris isolément donne 10 + 270 = 280 mal classés sur 1000.

Outils diagnostiques

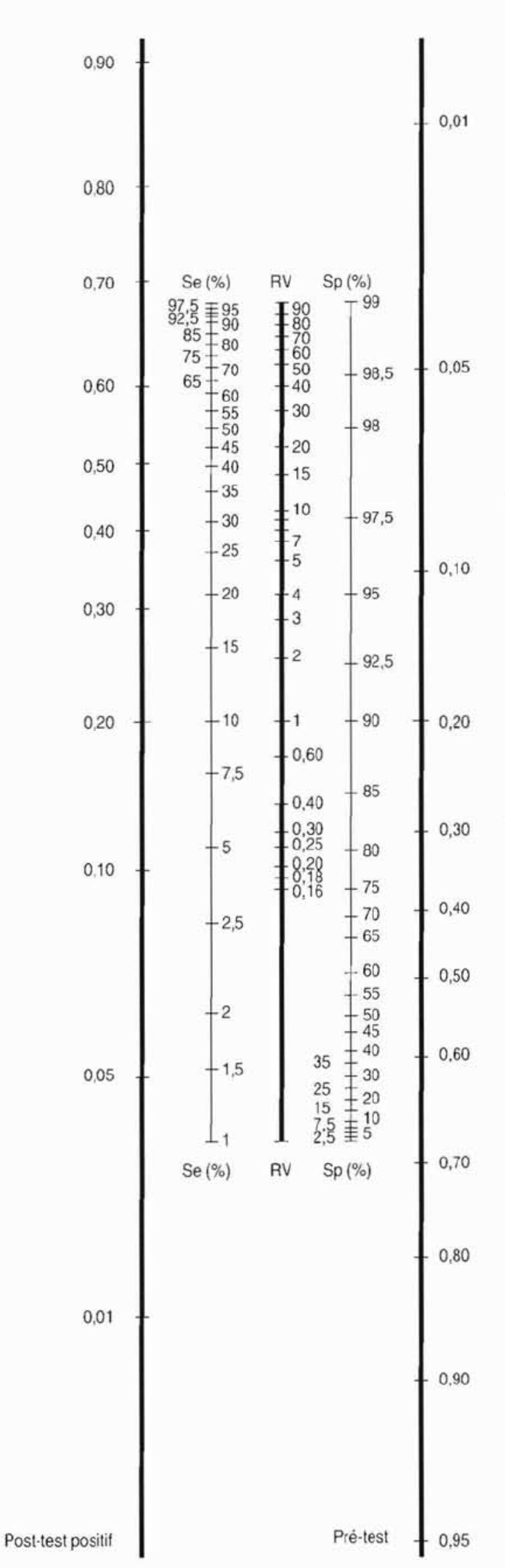
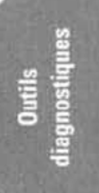


Figure 4. Augmentation de la probabilité du diagnostic quand le test diagnostique s'avère positif.

- Déterminer d'abord l'efficacité intrinsèque du test (ligne centrale RV, trait épais) : avec une règle, aligner la sensibilité du test (Se, ligne de gauche, trait fin) et la spécificité du test (Sp, ligne de droite, trait fin) ; lire l'efficacité du test, ou rapport de vraissemblance (RV), à l'endroit où la règle coupe la ligne centrale (RV, trait épais).
- Obtenir la probabilité post-test-positif : en gardant le centre de la règle sur le chiffre du rapport de vraissemblance du test, aligner sa partie droite avec le chiffre de la probabilité pré-test (ligne d'extrême droite, trait épais) évaluée sur l'ensemble des arguments diagnostiques déjà réunis avant de recevoir le résultat du test ; s'il est positif, lire la probabilité post-test-positif à l'endroit où la règle coupe la ligne d'extrême gauche, trait épais.



Question 112
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

J.-J. Dubost, Clermont ;
lecteur référent : H. Rousset, Lyon

- La réaction inflammatoire est un processus non spécifique de défense de l'organisme contre des agressions diverses : infectieuses, traumatiques, ischémiques, tumorales ou auto-immunes.
- L'inflammation se mesure par la vitesse de sédimentation (VS) et le dosage de la C-réactive protéine (CRP) et d'autres protéines de la réaction inflammatoire ou PRI (*Acute Phase Reactants, APR*).
- La présence ou l'absence d'un syndrome inflammatoire est un élément clé du raisonnement médical. De plus, la quantification de l'inflammation est essentielle pour la surveillance des maladies inflammatoires.

I. SYMPTOMATOLOGIE

A. Signes cliniques

1. SIGNES LOCAUX

- Les signes locaux de l'inflammation associent de façon variable *rubor, calor, tumor, dolor* ; rougeur et chaleur si inflammation très aiguë, souvent gonflement et douleur seuls.

2. EXEMPLE : SYNOVITE RHUMATOÏDE

- Raideur matinale avec dérouillage.
- **Douleur inflammatoire.**
  - douleur **spontanée** : à l'articulation, et non annexes : muscles voisins, trajets nerveux ;
  - ne disparaît pas au repos, recrudescence, au contraire, en fin de nuit et le matin ;
  - exacerbée par le mouvement et la pression ;
  - mal calmée par les antalgiques et même les anti-inflammatoires ;

- douleur **provoquée** (pression) sur l'interligne articulaire et les culs de sac synoviaux ;
- globale, sur le pourtour articulaire et non localisée à un tendon ou un ligament.

- **Gonflement**
  - épaississement synovial : bourrelet perceptible aux zones de réflexion : culs de sac ;
  - épanchement intra-articulaire : ponctionner chaque fois que possible (liquide non inflammatoires filant et clair ; liquide inflammatoire : fluide comme l'eau et trouble, voir figure 1) : toujours faire analyser le liquide : examen direct : absence de microcristaux, leucocytes : moins de 200/mm^3 = physiologique, plus de 2 000/mm^3 = inflammatoire : polynucléaires > 50 %, cultures négatives.

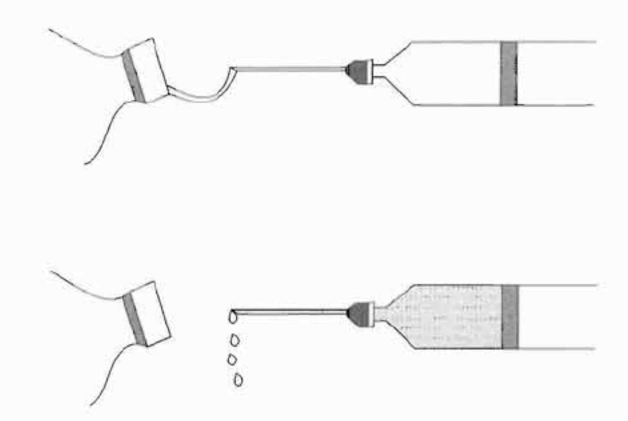


Figure 1.

- **Si doute clinique sur la réalité de l'inflammation**
  - **échographie** (pas encore en routine) : épaississement synovial, épanchement, atteinte des gaines synoviales des tendons cubitaux au poignet ; œdème et compression du nerf médian : canal carpien ;
  - **scintigraphie** ostéo-articulaire* (pas en routine) : hyperfixation des articulations douloureuses, même sans synovite clinique. **Attention** : n'est inerprétable que si radios **strictement** normales : car toute atteinte ostèo-articulaire même banale, même non inflammatoire (arthrose) même ancienne (séquelle de traumatisme datant de plusieurs années) peut donner une fausse positivité de la scintigraphie.
  - IRM : pas encore en routine : visualiserait mieux la synovite et, précocement, géodes et érosions (voir illustrations chapitre 1, p. 13-14).

Outils diagnostiques

* À ne pas confondre avec scintigraphie aux leucocytes marqués, réservée à la recherche d'un foyer infectieux inapparent.

3. SIGNES SYSTÉMIQUES

- Dépendent plus de l'intensité de l'inflammation que de son étiologie.
- Associent (diverssement) fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement.
- On parle « d'altération de l'état général » ou de « signes généraux ».

B. Signes biologiques

1. VITESSE DE SÉDIMENTATION : VS (*ÉRYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE, ESR*)

- Méthode de Westergren : résultat en mm de la sédimentation du sommet de la colonne d'hématies après la première heure (autres temps sans intérêt) donc : x ou y mm/1 h.
- Test simple et peu coûteux (B15).

Tableau 1. Variations de la VS en dehors de l'inflammation

FAUSSE VS HAUTE	
• **Hypergammaglobulinémie** **Polyclonale** **Monoclonale**	• **Anémie** • Macrocytose
• **Grossesse** • **Insuffisance rénale** • Hypercholestérolémie • Diabète • Obésité	• Erreur au prélèvement (excès ou défaut de citrate) • Prélèvement hémolysé
• Héparinothérapie • Œstroprogestatifs • Perfusion de macromolécules	
FAUSSES VS BASSE	
• **Polyglobulie** • Drépanocytose • Microcytose • Anisocytose • Acanthocytose • Sphérocytose	• **Hypofibrinémie** • Hypohaptoglobinémie • **Cryoglobulinémie** • Hyperviscosité • Excès de sels biliaires • Leucocytoses extrêmes • Insuffisance cardiaque • Cachexie
• Délai de transport > 2 h • Tube trop court • Température de la pièce trop basse	• Corticoïdes • Depakine

- Test « moyenneur » : signe d'alarme qui correspond à plusieurs mécanismes pathologiques possibles = variations de : taux des protéines de la réaction inflammatoire, mais aussi des immunoglobulines et du nombre de globules.

- VS : augmente avec l'âge ; et elle est plus élevée chez la femme.
- Limites supérieures de la normale discutées :
  - soit : avant 50 ans : femme = 20 mm/1 h ; homme = 15 ; après 50 ans : femme = 30 ; homme = 20 ;
  - soit : homme : âge divisé par 2 ; femme âge + 10 divisé par 2.

2. PROTÉINE DE LA RÉACTION INFLAMMATOIRE (PRI)

Par définition : protéine dont la concentration plasmatique varie d'au moins 25 % dans les 5 à 7 jours qui suivent le début d'une inflammation ; soit elles augmentent, cas de la plupart (protéines « positives »), soit l'inflammation les abaisse (protéines « négatives »).

■ PRI classées selon amplitude et cinétique de ses variations (tableau 2)

Tableau 2. Protéines de la réaction inflammatoire

PRI	Concentration	demi-vie (jours)	Évolution lors inflammation
C. Reactive Proteine	1-10 mg/L	< 1	x 50 à 300
Sérum Amyloïde A	1-10 mg/L	< 1	x 50 à 1000
Alpha 1 antichymotrypsine	0,2-0,5 g/L	2	x 2 à 4
Orosomucoïde	0,4-0,8 g/L	2 – 3	x 2 à 4
Alpha 1 antitrypsine	2 – 3,5 g/L	4	x 2 à 4
Haptoglobine	0,5 g-1,5 g/L	4	x 2 à 4
Fibrinogène	2 – 4 g/L	4 – 6	x 2 à 4
Céruloplasmine	0,2-0,5 g/L	3 – 5	x 1,5
Fraction C3 complément	0,8-1,4 g/L	1	x 1,5
Albuminémie	35-40 g/L	15-20	Diminuée
Transferrine	2-3,5 g/L	8	Diminuée

- **CRP (B25)** : variations rapides à la hausse comme à la baisse, donc taux sériques très synchrones du processus inflammatoire.
  - **élevée dès la 6e heure**, taux multiplié jusqu'à 300 fois ;
  - **demi-vie brève**, < 24 heures, donc normalisation en quelques jours après la guérison.
- **SAA** (protéine sérique amyloïde A) : cinétique voisine de CRP mais dosage moins courant.
- **Fibrinogène (B20)** : taux multipliés par 2 à 3 ; pic entre le 5e et le 7e jour ; normalisation en 3 à 4 semaines ; **attention** : le fibrinogène est **LA** protéine de l'inflammation qui accélère la VS : dont si VS élevée et fibrinogène normal = VS d'origine non inflammatoire.

  Haptoglobine, orosomucoïde : taux multipliés par 2 à 4, pic entre 2e et 4e jours.

- **C3*** (complément) élévation de 50 % mais retardée : 5e à 10e jour ; Attention taux sérique = résultante d'augmentation de synthèse par inflammation et de consommation périphérique par conflit(s) immunitaire(s) : pathologies à immun complexe (lupus, cryoglobuline).
- **Albumine, pré-albumine, transférrine** : protéines dites négatives : **baissent** dans la réaction inflammatoire, surtout si elle se prolonge.

■ Variations non inflammatoires des PRI

- Pour les protéines qui augmentent dans l'inflammation :
  - œstrogènes : augmentent la plupart des PRI mais diminuent l'orosomucoïde ;
  - syndrome néphrotique : baisse orosomucoïde (et albumine) car faible poids moléculaire et augmente les PRI (stimulation des synthèses hépatiques) ;
  - orosomucoïde augmenté par insuffisance rénale (et diminuée par certains médicaments basiques) ;
  - à l'inverse : fibrinogène abaissé par CIVD ; haptoglobine effondrée par hémolyse.
- Pour les protéines qui baissent dans l'inflammation :
  - syndrome néphrotique : baisse l'albumine ;
  - dénutrition : abaisse surtout pré-albumine, albumine et transferrine ;
  - transferrine : baisse aussi dans surcharges en fer (et augmentée dans carences martiales).
- **Toutes** les protéines de l'inflammation (positives et négatives) sont abaissées par l'insuffisance hépatique.
- **Le taux sérique d'une PRI est la résultante de toutes ces variations** :
  - signification des variations de l'une d'elle mieux analysées par comparaison avec celles des autres ;
  - **profils protéiques : dosages simultanés de** PRI ;
  - pour les comparer entre elles : expression de chaque résultat en pourcentage de la valeur normale pour l'âge et le sexe ;
  - riches d'enseignement mais coûteux et rarement décisifs ; à réserver aux discordances entre clinique et tests biologiques d'inflammation ou entre ces tests eux-mêmes.

■ Types de variation des PRI selon la cause de l'inflammation

- **CRP** : marqueur d'infection bactérienne ; élévation inconstante dans LED en poussée : aide à suspecter une surinfection.
- **Procalcitonine** augmentée surtout par infections bactériennes.
- **Ferritine :** souvent très augmentée dans la maladie de Still mais la fraction glycosylée reste basse (moins augmentée dans les autres inflammations).

Outils diagnostiques

---

* Voir aussi p. 251-253.

- **Donc indications étiologiques limitées**, ou encore à valider ; le syndrome inflammatoire biologique est largement indépendant de son étiologie.

3. VARIATION DE L'HÉMOGRAMME (B40)

- **Anémie :** après 3 à 4 semaines d'inflammation (**anémie inflammatoire**) :
  - d'abord normochrome et normocytaire, non régénérative, puis microcytaire si l'inflammation persiste ;
  - transferrine abaissée, son coefficient de saturation non diminué, ferritine augmentée (à l'opposé d'anémie ferriprive : transférrine haute, saturation et ferritine diminuées) ;
  - mais fréquents tableaux moins clairs : carence martiale (ou non) au cours d'inflammation prolongée ? Possible intérêt des profils protéiques (albumine, transferrine, haptoglobuline, CRP, ferritine).
- **Hyperleucocytose :** fréquente dans vascularites systémiques, constante (ou presque) dans la maladie de Still ; donc pas l'apanage des infections bactériennes et des suppurations profondes, mais :
  - leucopénie : lupus (ou médicaments...).
- **Hyperplaquettose** habituellement discrète (500 à 600 000/mm^3) peut atteindre 1 million/mm^3.

Outils diagnostiques

4. SIGNES ANATOMOPATHOLOGIQUES (VOIR FIGURES 25, 26, 27, 28, CAHIER COULEUR)

L'inflammation se caractérise par la présence (ou une augmentation de la quantité) de cellules inflammatoires dans un organe.

- Inflammation « non spécifique » :
  - inflammation **aiguë** : œdème, vaisseaux dilatés et congestifs avec margination et diapédèse ; présence de polynucléaires neutrophiles, néoangiogénèse ;
  - inflammation **subaiguë** : infiltrat de lymphocytes, plasmocytes ou d'histiocytes ;
  - inflammation **chronique** : beaucoup moins de cellules mais fibrose marquée.
- Inflammation spécifique :
  - **granulome épithélioïde et giganto-cellulaire** : surtout tuberculose ou autres mycobactéries, mycose, sarcoïdose, réaction à un corps étranger ; artérite giganto-cellulaire : maladie de Horton ;
  - **allergique** : polynucléaires éosinophiles, mastocytes et œdème avec congestion ;
  - **virale :** infiltrat lympho-plasmocytaire discret avec présence d'inclusions intracellulaires (cytomégalovirus, herpès).

II. UTILITÉ ET INUTILITÉ DES MARQUEURS DE L'INFLAMMATION

A. Inutiles

Chez un sujet **complètement asymptomatique** ou dans un but de dépistage de masse : leur négativité n'apprend rien ; leur positivité appelle un bilan très peu rentable.

B. Utiles

1. DANS L'EXPLORATION D'UN SYMPTÔME COMME ARTHRALGIES OU CÉPHALÉES RÉCENTES.

- Demander : VS et numération formule sanguine (NFS-VS) :
  - si VS normale et si suspicion de maladie inflammatoire : dosage de la CRP : augmente **plus tôt** que VS qui suit le fibrinogène ; rechercher aussi une fausse VS basse (tableau 1) ;
  - quelques cas (< 5 %) d'absence de syndrome inflammatoire biologique chacune des pathologies à mécanisme inflammatoire (syndrome inflammatoire manquant) ; plus souvent dans collagénoses (sauf vascularites) : 4/10 polymyosites, 6/10 sclérodermies, 4/10 pour la CRP dans lupus (mais VS haute) et 1/10 PR, surtout formes limitées ; donc VS et CRP normales n'excluent rien.

Outils diagnostiques

2. EXPLORATION D'UNE VS ÉLEVÉE :

- Vérifier qu'elle est bien inflammatoire (fibrinogène haut) et pas due à : anémie (hémogramme) ou hypergammaglobulinémie (polyclonale ou monoclonale : électrophorèse des protéines).
- Rechercher une cause d'erreur (tableau 1).

3. SURVEILLANCE D'UNE MALADIE INFLAMMATOIRE :

- **VS** suffisante dans 9/10 cas.
- Intérêt de **CRP** :
  - si VS ininterprétable = pendant la grossesse et chez le sujet âgé car élévation modérée physiologique de VS (30 à 35) ; patients sous Ciclosporine (augmente la VS) ;
  - si nécessité d'index à cinétique rapide : la CRP monte avant, puis se normalise bien avant VS (infection).
- **Haptoglobine** : parfois proposée car plus sensible dans les inflammations chroniques et jamais de faux positif : inflammation = seule cause de son augmentation.

III. ÉTIOLOGIE D'UN SYNDROME INFLAMMATOIRE

Les causes de syndrome inflammatoire **sont INNOMBRABLES !** En gros, les mêmes que celles des fièvres, plus beaucoup d'autres.

A. Causes infectieuses

Les plus fréquentes (> 50 %).

- Toute infection peut donner un syndrome inflammatoire mais les infections bactériennes plus que les virales.
- Les plus fréquentes sont respiratoires et urinaires.
- Toujours penser à : endocardite (peut ressembler à une collagénose), suppurations profondes et tuberculose.
- Difficulté diagnostique classique : syndrome inflammatoire important dû à infection minime ORL ou dentaire.

B. Causes cancéreuses

- Intéressant si syndrome inflammatoire révèle un cancer débutant : lymphomes, rein, colon, myélodysplasie.

C. Causes immunitaires

- Toute maladie inflammatoire systémique.
- Diagnostic sur les signes d'accompagnement.
- Après 60 ans : penser toujours à Horton.

D. Causes vasculaires

- Maladie thromboembolique, anévrisme, dissection aortique, hématome.

IV. BILAN ÉTIOLOGIQUE D'UN SYNDROME INFLAMMATOIRE

- D'abord **examen clinique** méthodique et complet.
  - recherche de signes d'orientation ;
  - évaluer la tolérance du syndrome : asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre (signes dits « généraux »).
- Examens complémentaires **simples** : hémogramme, biologie hépatique, créatinine, protéinurie, CBU, radiographie pulmonaire.
- Si **tout est négatif** : surveillance tous les mois mais malade averti de consulter immédiatement en cas de signe nouveau même peu explicite ; 2/3 syndromes inflammatoires inexpliqués régressent spontanément en 3 à 6 mois et restent donc inexpliquables.
- Si l'état général s'altère, ou le syndrome inflammatoire s'aggrave : le bilan est à poursuivre en milieu hospitalier.

- Bilan hospitalier : en première intention (et en l'absence d'orientation) : hémocultures, échographie cardiaque, scanner thoraco-abdomino-pelvien, ANCA et, si âge > 60 ans, biopsie d'artère temporale.

V. COMPLICATIONS DE L'INFLAMMATION

A. Maladie thrombo-embolique

- Favorisée par les inflammations intenses.
- Doit faire rechercher un cancer.

B. L'athérome

- Favorisé par les inflammations chroniques.

C. L'amylose AA

- D'un dépôt tissulaire de protéine AA : due surtout à l'élévation importante et prolongée de SAA, donc inflammations permanentes et chroniques (plusieurs années).
- **Principales causes** (pays développés) :
  - maladies inflammatoires (2/3 des cas) : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, maladie inflammatoire du tube digestif mais jamais le LED ;
  - infections chroniques : bronchectasies, ostéomyélite, tuberculose ;
  - tumeurs : cancer du rein, du foie, lymphome.
- **Signes :**
  - atteinte du **rein constante** et souvent révélatrice (protéinurie) ;
  - **pas d'atteintes** d'articulation, nerf, canal carpien (contrairement à amylose AL).
- Diagnostic : biopsie (voir amylose AL).
- Pronostic : guérit avec sa cause.

Outils diagnostiques

VI. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS) : POINTS D'IMPACTS ET APPORT DES COXIBS

1. IMPACT SUR COX 1 ET/OU 2

Les AINS inhibent la production de prostaglandines, médiateur final de l'inflammation, en inhibant les cyclo-oxygénases (COX) de type 1 (COX_1) ou 2 (COX_2).

- Aspirine : faible dose :
  - inhibition irréversible de COX_1 plaquettaire : antiagrégant puissant ;
  - inhibe de plus de 95 % la production de thromboxane A_2.
- AINS classiques :
  - inhibitions, inégales entre elles, de COX_1 **ET** COX_2 ;
  - mais leur classe chimique influence peu la prescription.

- **Les inhibiteurs sélectifs des COX_2** sont appelés coxib (Célécoxib, Rofécoxib, Valdécoxib).

Rapport d'inhibition COX_2/inhibition COX_1

Ibuprofène (Brufen®)	0,5
Naproxene (Naprosyne®)	0,7
Nabumetone (Nabucox®)	1,5
Indométhacine (Indocid®)	1,9
Méloxicam (Mobic®)	18
Nimésulide (Nexen®)	19
Diclofenac (Voltarène®)	29
Celecoxib (Celebrex®)	30
Rofecoxib (Vioxx®)	267

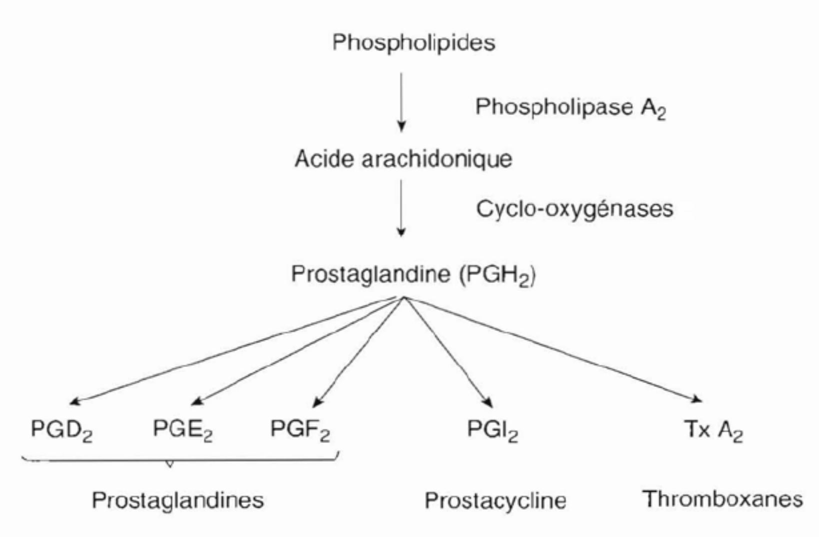


Figure 2.

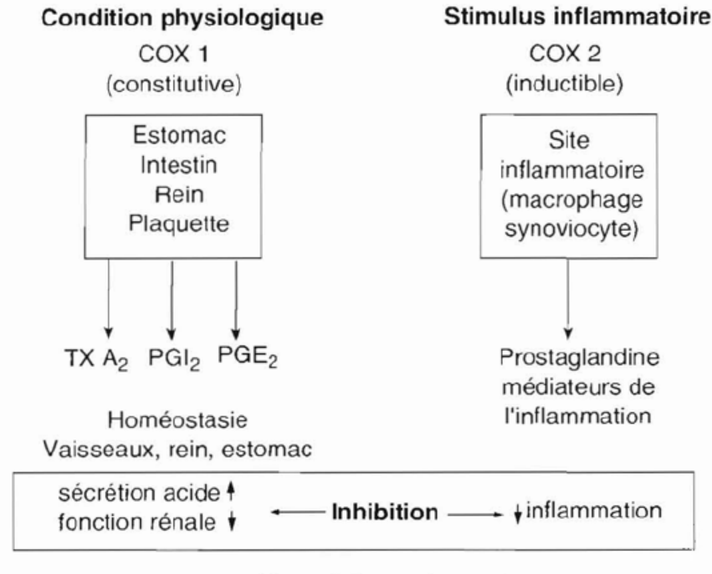


Figure 3. Les cyclo-oxygénases

Outils diagnostiques

2. IMPACT DIGESTIF

- **Exemple : AINS et PR**

1 PR/100 est hospitalisée pour complication digestive grave due aux AINS chaque année.

Les AINS classique sont plus dangereux que les traitements de fond de la PR.

- Anti-COX_2 : moindre risque digestif = **avantage décisif** : diminuent les 2 complications des ulcères :
  - hémorragie ;
  - perforation.

- **Cependant**
- Ulcère évolutif : anti-COX_2 contre-indiqués.
- Troubles digestifs mineurs :
  - inducteur de mauvaise observance : dyspepsie, nausée, diarrhée ;
  - avantage faible pour les anti-COX_2.
- Toxicité intestinale : hémorragie - perforation :
  - avantage pour les anti-COX_2 à confirmer ;
  - **mais** Crohn, RCH : anti-COX_2 **contre-indiqués**.

3. IMPACT SUR LA COAGULATION

- AINS classiques : effet anti-agrégant, mais supériorité de l'aspirine à faible dose (75 mg/jour), car inhibition irréversible de COX_1 plaquettaire pro-aggrégante, mais, même à ces doses, l'aspirine induit des ulcères.
- Anti-COX_2 : **pas d'effet anti-aggrégant** : déséquilibre PG vasodilatatrice endothéliale (COX_2) et thromboxane plaquettaire pro-aggrégante (COX_1).

Syndrome des anti-phospholipides : éviter les anti-COX_2, car il y a eu quelques cas d'accident vasculaire cérébral.

4. AUTRES IMPACTS

- Asthme - syndrome de Fernand-Vidal : avantage pour les anti-COX_2.
- **Rein** : **rien de change** : toxicité des anti-COX_2 identique à celle des AINS classiques :
  - insuffisance rénale, œdème, HTA, diminution du Na, augmentation du K.

Attention : si associés à diurétique et/ou IEC, ou si insuffisance rénale, hypovolémie, insuffisance cardiaque ; surveiller TA.

- Grossesse : contre-indication.

VII. PHYSIOPATHOLOGIE

L'inflammation aiguë évolue schématiquement en trois phases : vasculaire, cellulaire et de réparation. À la phase locale peut faire suite une réponse générale. L'inflammation met en jeu de façon complexe de nombreux facteurs cellulai-

res et humoraux. Ils visent dans un premier temps au recrutement et à l'activation sur les lieux de l'agression de polynucléaires neutrophiles puis de macrophages afin de neutraliser et d'éliminer l'agresseur. Vasodilatation, exsudation plasmatique, afflux et migration des polynucléaires sont sous la dépendance de médiateurs issus des cellules de l'inflammation (histamine, prostaglandines et leucotriènes, PAF, NO, cytokines) et de médiateurs plasmatiques (système contact, facteurs de la coagulation et de la fibrinolyse, système du complément). Les ions super-oxydes et les protéases (métalloprotéase, élastase, cathepsine...), produits pour détruire l'agresseur, provoquent aussi des dégâts tissulaires collatéraux. À la phase de résolution, l'apoptose des polynucléaires limite la réaction inflammatoire. Les produits toxiques, les protéases et les débris cellulaires néfastes pour l'organisme sont neutralisés notamment par des PRI et éliminés par les macrophages. L'apparition d'un état immun permet aussi la stabilisation et le contrôle de l'inflammation. Lorsqu'elle ne parvient pas à éliminer l'agresseur (auto-antigènes par exemple) l'inflammation devient chronique. Les phases de destruction tissulaire et de réparation se succèdent. Le remplacement de tissu normal par un tissu cicatriciel aboutit à la perte de fonction.

Les cytokines ont un rôle central dans l'inflammation. IL1 et TNFα produites principalement par les macrophages sont les cytokines primaires de la réaction inflammatoire. Leur effet est synergique et elles induisent d'autres cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL8 et chemokines notamment). Elles interviennent à toutes les étapes locales et générales et elles sont notamment responsables des signes généraux (fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement). Leur production en excès est néfaste (choc toxi-infectieux). Leur contrôle par des anti-cytokines (IL1 RA, récepteur soluble et membranaire pour l'IL1, récepteur soluble pour le TNFα) et les cytokines anti-inflammatoires (IL4, IL13, IL10) est impératif.

Les PRI synthétisés par les hépatocytes sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires TNFα, IL1 et surtout IL6, ont un rôle de défense non spécifique et contribuent à limiter les dégâts tissulaires. La CRP est une opsonine et elle peut activer le complément en se fixant au C1q. D'autres PRI ont un rôle de transport (orosomucoïdes) et d'épuration, de neutralisation et d'élimination de produits toxiques comme : hémoglobine libre (par l'haptoglobine), endotoxine (par SAA), protéase (par α1 anti-trypsine, α1 chymo-trypsine), radicaux oxydatifs (par céruloplasmine). Dégradées au site de la réaction inflammatoire, elles fournissent aussi les matériaux pour la reconstruction.

Physiopathologie de la sédimentation globulaire : la VS explore la capacité des hématies à former des rouleaux qui sédimentent plus vite que les cellules dispersées qui se gènent les unes les autres. Cette augmentation dépend de la concentration plasmatique en macromolécule asymétrique (fibrinogène surtout) qui neutralise les charges négatives d'auto-répulsion présente à la surface des hématies et aussi de la concentration, de la forme, de la taille et de la charge des hématies. Des causes qui tiennent au plasma, aux hématies ou à des conditions techniques peuvent augmenter la VS en l'absence de toute inflammation (anémie, hypergammaglobulinémie monoclonale ou polyclonale) ou empêcher son augmentation lors d'une inflammation (polyglobulie, cryoglobuline) (voir tableau 1).

Pour comparer, vérifier, compléter…

- Bonnotte B., Olsson N.O., Lorcerie B., « Le syndrome inflammatoire », *Rev. prat.*, 2003 ; 53 : 489-94.
- De Gennes C., « Syndromes inflammatoires » in Godeau P, Herson S, Piette J.C. *Traité de Médecine*, Paris, Flammarion, Médecine-Sciences, 1996 : 98-102.
- Dubost J.J. *et al.*, « De la vitesse de sédimentation au profil inflammatoire », *Rev. Med. Interne*, 1994 ; 15 : 727-33.
- Revillard J.P., « Les réactions inflammatoires », p. 219-35, in *Immunologie*, 4e édition, 2001, De Boeck Université, Bruxelles.
- Vital-Durand D., Levrat R., « Vitesse de sédimentation élevée », in Vital-Durand D., Rousset H., Dupond J.L. (coord.), *Diagnostics difficiles en médecine interne*, Paris, Maloine, 1999 : 1011-27, voir aussi « Le syndrome inflammatoire », 913-32.

Conseils pour la prescription des AINS : MNÉMOTECHNIQUE, d'après Références Médicales Opposables (RMO)

- Pas d'AINS à partir du 6e mois de grossesse (voir RMO 1,5).
- Pas d'AINS chez un malade sous AVK ou héparine ou ticlopidine (voir RMO 1,9).
- Pas d'AINS (sauf grandes nécessité et précaution) chez un malade sous IEC et/ou diurétiques ou sous antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, moins encore si en plus il est âgé (voir RMO 1,10).
- Pas d'AINS **injectable** sauf les 3 premiers jours si action plus rapide indispensable (voir RMO 1,6).
- Pas de dépassement des posologies maximales recommandées pour chaque AINS (voir RMO 1,6).
- Jamais d'association de 2 AINS par voie générale (exception : aspirine à dose anti-agrégante) (voir RMO 1,8).
- Jamais d'association AINS-corticothérapie systémique sauf dans PR, LED, angéite nécrosante ou affections apparentées (voir RMO 1,11).
- Association d'un anti-ulcéreux seulement si antécédent d'ulcère gastro-duodénal ou antécédents d'intolérance aux AINS ou âge > 65 ans (voir RMO 1,4).
- Ne pas poursuivre les AINS au-delà de la rémission complète (rhumatisme chronique) ou si absence de douleur (arthropathies dégénératives) (voir RMO 1,1).
- Ne pas poursuivre les AINS sans réévaluer leur justification clinique tous les 8-15 jours dans lombalgie ou lonbosciatique aiguës ou dans rhumatisme abarticulaire en poussée (voir RMO 1,2).

CHAPITRE 27 ➤ PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES*

ASPECTS DIAGNOSTIQUES : AUTO-ANTICORPS

Question 116a
Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire

J.-J. Dubost, B. Sauvezie, Clermont,
M. O Jauberteau, Limoges, collectif de dermatologues praticiens

- La présence d'auto-anticorps (taux faible, non pathogène) est un phénomène normal chez un individu sain.

Maladies AVEC auto-anticorps :

- **Les auto-anticorps ne sont pas toujours pathogènes.**

  Ex. : facteur rhumatoïde.

  – présent dans infections : favorise l'élimination des immuns complexes ;

  – pas cause de PR (même si l'aggrave) : ne provoque pas d'arthrite par injection à volontaire sain.

Maladies PAR auto anticorps

- **Ils sont à l'origine de maladie auto-immune** :
- Reproduite par leur transfert (expérimental : sérum, ou physiologique : transfert trans-placentaire et maladie néo-natale). Exemples :

  – anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine et bloc neuromusculaire post-synaptique de la myasthénie ;

  – anticorps anti-récepteur à la TSH et hyperthyroïdie de la maladie de Basedow ;

  – anti-SSA et bloc auriculo-ventriculaire congénital du nouveau-né.

Modèles clinico-biologiques : deux pathologies exemplaires :

– auto-anticorps dits anti-phospholipides : approche immunologique et approche fonctionnelle ;

– auto-anticorps spécifiques d'organe : pemphigus et pemphigoïde.

Système du complément : utile au diagnostic et au suivi.

Outils diagnostiques

* Principes de traitement : voir chapitre 17.

I. AUTO-ANTICORPS

A. Physiopathologie des auto-anticorps

- Fabriquer des auto-anticorps est **physiologique,** probablement **bénéfique** : élimination des cellules nécrosées ou apoptotiques, des tissus malades, etc.
- Production d'anticorps augmentée dans poussées de beaucoup de maladies, même si elles ne sont pas d'origine immunitaire (infections chroniques, etc.).
- Mais retour à la normale après leur guérison.
- **Ce qui est pathologique c'est d'en produire trop et/ou trop longtemps.**
- Production d'auto-anticorps qui augmente par ailleurs physiologiquement avec l'âge : exemple facteur rhumatoïde : 1/10 nonagénaires est « positif ».
- Produire **trop** : évaluation souvent semi-quantitative : tester des dilutions de plus en plus grandes du sérum du malade.

B. Intérêt diagnostique des auto-anticorps

Ce sont les auto-anticorps (dirigés contre les constituants du soi : auto-antigènes) qui contribuent le plus au diagnostic des maladies auto-immunes car :

- Prélèvement aisé.
- Mise en évidence possible sur tissus animaux : réactivité croisée avec antigènes correspondants de l'animal pour les auto-anticorps humains les plus classiques.
- Mise en évidence sur culture de cellules humaines pour les auto-anticorps les plus spécifiques.
- Auto-antigènes maintenant (souvent) identifiés, purifiés, recombinants donc possibilité de dosages ELISA ou radio-immunologique.
- Technique la plus courante : **immuno-fluorescence indirecte** : incubation du sérum du malade avec substrat contenant l'auto-antigène ; lavage ; incubation avec anti-sérum* anti-immunoglobuline humaine (préparé chez l'animal) marqués à la fluorescéine ; lavage ; lecture sous éclairage fluorescent : si auto-anticorps dans le sérum du malade = fluorescence des parties de la coupe, ou des cellules, qui contiennent l'auto-antigène contre lequel le malade fabrique des auto-anticorps.
- Technique à ne pas confondre avec **immuno-fluorescence directe :** nécessité d'un prélèvement tissulaire chez le malade : peau, rein, essentiellement ; coupes à congélation ; incubation directe avec l'anti-

* Un anti-sérum est le sérum d'un animal immunisé contre n'importe quel(s) antigène(s) lesquels proviennent parfois du sérum humain...

immunoglobuline humaine fluorescente ; lavage ; fluorescence si des dépôts d'immunoglobuline du malade sont constitués au cours de la maladie (*in vivo*) dans le tissu prélevé.

C. Pour interpréter le résultat : comprendre ce qu'a fait le biologiste

1. CAS DE LA SEMI-QUANTIFICATION

- Non pas un seul **test** par prélèvement mais une **série** avec des dilutions croissantes du sérum.
- On note la **dernière** dilution qui donne une réaction positive.
- L'inverse de la dilution est le **titre** : par exemple, si dernière dilution positive 1/120e : titre = 120.
- Plus la positivité se maintient jusqu'à une dilution élevée ou très élevée, plus la concentration d'anticorps dans le sérum (et/ou leur affinité) était élevée.
- Donc plus la valeur pathologique du résultat est grande.
- Mais jugement subjectif : dernière dilution donnant une **très** faible agglutination par rapport au témoin non agglutiné (Waaler-Rose)...
- Ou **très** faible fluorescence ≠ absence de fluorescence par rapport au bruit de fond.

  DONC :

  INTÉRÊT D'ÉVALUATION PAR TOUJOURS LA MÊME PERSONNE AU LABORATOIRE.
- Malgré cela : **variation d'une dilution** = NON SIGNIFICATIVE : latex = 1/128e n'est pas plus « grave » qu'1/64e (rassurer la malade !).
- D'ailleurs pour antinucléaires et facteur rhumatoïde, les plus classiques et les plus fréquents, la montée du titre (positivité à une plus grande dilution) n'annonce pas une poussée, pas plus que la baisse (positivité qui disparait à une plus petite dilution) n'annonce une guérison.

2. PRÉCAUTIONS TECHNIQUES

- Obligatoire : témoins négatifs (sérum de chaque malade avec tous les réactifs du test **moins un**) et témoin positif (sérum positif de référence).
- Conservation des sérums de malades prélevés au cours de l'évolution au fil des mois et des années : en raison de la présence permanente de l'auto-antigène, même s'il n'est pas accessible en permanence, ces maladies auto-immunes sont chroniques ; l'auto-antigène persiste (ex. : anticorps antinucléaires) ; même en cas de destruction des cellules porteuses de l'auto-antigène (diabète insulino-résistant), les auto-anticorps peuvent persister ; à l'inverse, s'ils ont un rôle pathogène, leur apparition dans le sang précède de loin le développement de la maladie (ex : diabète).

- Mais dans beaucoup de maladies fréquentes, comme PR, autres collagénoses, les auto-anticorps sont **secondaires** à l'apparition des lésions, elles-mêmes provoquées par un mécanisme à prédominance cellulaire ; donc auto-anticorps peu abondants et/ou inconstants au **début** de la maladie **; dans ce cas, résultat positif de la recherche = inutile de la répéter ; à l'inverse, chez un sujet négatif, refaire la recherche 3 ou 4 fois/an**.

3. TYPAGE : IDENTIFICATION DE L'AUTO-ANTIGÈNE

■ Immunofluorescence indirecte

- Aspects de la fluorescence : ne donnent qu'une orientation, à compléter par des techniques ELISA, DOT-BLOT...

  Exemple : auto-anticorps anti-nucléaires : voir tableau 1, p. 256.
- **Affinement par usage simultané de substrats différents**.

  Exemples : triple substrat pour les auto-anticorps anti-mitochondrie : foie, rein, estomac (de souris ou de rat) : toute fluorescence des 3 substrats à la fois est due à un composant commun aux trois tissus : fluorescence mouchetée cytoplasmique = mitochondries (en fait pyruvate deshydrogénase mitochondriale) : titre élevé (> 1/80) dans les cirrhoses biliaires primitives Se > 0,95 ; Sp : 0,90. Si mitochondrie négative mais fluorescence des vaisseaux sur triple substrat : anticorps antimuscles lisses probablement dirigés contre l'actine, à confirmer sur cellules humaines en culture (lignée cancéreuses HEp2) : fixation sur le cytosquelette des HEp2 : si > 1/80 : très spécifique d'hépatite chronique auto-immune surtout type I ; Ne pas faire l'inverse : d'abord HEp2 puis muscle lisse.
- **Auto-antigènes de distribution intra-cellulaire restreinte :**
  - **anticentromère** : détectable sur cellule en division : plaque métaphasique ; marque le centromère des chromosomes : cellules HEp2 = malignes = souvent en division, donc substrat utile ; auto-anticorps caractéristiques de sclérodermie dite CREST (voir p. 284) ;
  - **anticytoplasme de polynucléaires neutrophiles** *(anti-neutrophil cytoplasm antibodies, ANCA)* :
    - deux aspects de fluorescence : le plus spécifique, de grande valeur diagnostique : **fluorescence cytoplasmique diffuse**, aspect granuleux : *cytoplasmic* ANCA ou cANCA : antigène = **protéinase 3** ; si fluorescence limitée à la **zone cytoplasmique périnucléaire** : *perinuclear ANCA* ou pANCA, moins spécifique ; antigène = myéloperoxydase le plus souvent ; ELISA possible pour chacun des 2 auto-antigènes,
    - intérêt diagnostique : pour une maladie très rare mais très grave : granulomatose de WEGENER (voir p. 268),
    - signes principaux : ORL, poumons, rein,
    - stratégie d'examen biologique : dépistage par immunofluorescence indirecte sur polynucléaires humains : si positive recherche par ELISA d'antiprotéinase 3 ou d'antimyélopéroxidase ; si cANCA et antiprotéinase 3 = maladie de WEGENER quasi certaine (voir p. 253).

- **Auto-antigènes de distribution tissulaire restreinte** :
  - auto-anticorps anti-membrane kératinocytaire (jadis : substance intercellulaire) = desmogline = pemphigus (voir p. 258, 259) ;
  - anticorps anti-estomac : anti-cellule pariétale gastrique et/ou facteur intrinsèque : dépistage d'anémie de Biermer et/ou de gastrite atrophique : auto-antigène = ATPase ; également dans cancer gastrique, thyroïdite, et chez le sujet âgé ; si suspicion de Biermer, compléter par antifacteur intrinsèque ;
  - anticorps anti-endomysium : fibres musculaires lisses, caractéristiques de la maladie cœliaque : (intolérances au gluten), et de la dermatite herpétiforme (associée) ; coupe d'œsophage de rat, fluorescence du muscle ; complétée par anticorps antigliadine (protéine du blé) aussi sensible mais moins spécifique (voir p. 278).

  Ces anticorps de type IgA sont les plus intéressants, probablement les plus précoces (et les seuls détectables en cas de déficit congénital en IgG) ; normalisation ou diminution des titres après guérison par régime strict sans gluten ; réapparition des anticorps si écart de régime... Donc utile à l'évaluation de l'observance.

■ Typage immunoradiologique ou immunoenzymatique :

- **Anti-ADN natifs (ADNn)** par immunofluorescence, plus pratique, aussi performante : kinétoplaste de *Crithidia luciliae* : apparentée à trypanosome, mais non pathogène ; kinétoplaste d'origine mitochondriale donc ADN mais sans emballage de protéines nucléaires basiques ; donc si auto-anticorps anti-noyau de cellule de mammifère croise avec kinétoplaste = présence quasi certaine d'anti-ADN natif, seul antigène commun (voir aussi p. 54-55) :
  - méthode radio-immunologique : test de Farr : ADN marqué par thymidine radioactive synthétisé par *E. coli* ;
  - aussi maintenant ELISA.
- **Anti-ENA,** *extractible nuclear antigens* ou en français anti-ECT (extrait de cellules thymiques) :
  - nombreuses molécules solubles liées à U-ARN : petits ARN riches en uridine, dans noyau, nucléoles, et/ou à la fois nucléaires et cytoplasmiques ; les plus importants : SSA, SSB, RNP, Sm (voir p. 54, 55) Scl-70, (voir p. 283-284), PM-Scl, J01 (voir p. 270) ;
  - **recherche obligatoire** si antinucléaires positifs en fluorescence, à faire en parallèle avec les anti-ADNn ;
  - **recherche inutile** si antinucléaires totalement négatifs en fluorescence sur HEp2, à l'exception de très rares cas de lupus clinique donnant des fluorescences douteuses (1/100 cas ou moins) : donc demander anti-SSA (malgré « absence » d'antinucléaires) si forte suspicion clinique (voir p. 54) ;
  - anti-SSA (dits aussi Ro), anti-SSB (dits aussi La) : présents dans LED et dans syndrome de Gougerot-Sjogrën (voir chapitre 28, p. 262-265) donc non spécifiques du lupus et inconstants (1/2 cas) ;

Outils diagnostiques

les lupiques positifs en anti-SSA ont plus souvent des anomalies cutanées, hématologiques, pulmonaires (détection importante chez la femme enceinte car : risque de bloc auriculo-ventriculaire chez l'enfant) ; anti-SSB : plus spécifique du Gougerot-Sjogrën ; ne se voient que chez des malades avec anti-SSA mais pas tous : environ 1/2 ou 1/3 ;
- anti-RNP : dans lupus sans particularité, et dans connectivites mixtes dites aussi syndrome de Sharp (voir p. 272) ;
- anti-Sm : très caractéristique du lupus ; mais rarement positif en France (plus souvent chez Noirs américains et caraïbes) : 15 % des lupiques, mais spécificité > 95 % ; plus grande fréquence d'atteinte rénale mais pas les plus sévères ;
- anti-Scl70 : auto-antigène = topo isomérase I de l'ADN ; très spécifique de sclérodermie systémique, avec atteintes viscérales sévères : heureusement, présent dans 1/3 cas seulement ;
- anti-PM-Scl chevauchement polymyosite/sclérodermie ;
- anti-J01 : antigène Histidyl-tRNA synthétase : dermatomyosite ou polymyosite surtout si fibrose pulmonaire, mais dans moins de 1/5 cas.

- Antiphospholipides : ELISA, mais aussi fausse réaction syphilitique positive (test VDRL) : plutôt d'intérêt historique (voir p. 249).
- Anti-thyroglobuline/anti-thyroperoxydase : toute maladie thyroïdienne auto-immune : surtout thyroïdite auto-immune de Hashimoto : Se > 0,9 ; dans myxœdème primitif, également fréquents ; mais aussi, à l'opposé, dans l'hyperthyroïdie auto-immune 1/4 cas ; anti-thyroglobuline : souvent associé, moins sensible, parfois plus durable : utile pour compléter la recherche si anti-thyroperoxydase négatif.
- Auto-anticorps hors routine (laboratoire très spécialisé) :
  - **anti-récepteur à l'acétylcholine** : dosage radio immunologique ; très caractéristique de la myasthénie, surtout forme généralisée : titre qui suit l'évolution de la maladie ; rôle pathogène direct évident : myasthénie de nouveau-né de mère myasthénique par transfert transplacentaire ;
  - **anti-récepteurs de la TSH** : même remarque ; titre élevé dans 100 % ou presque des maladies de Basedow ; très rare ailleurs ; effet paradoxal de stimulation de l'activité des thyrocytes, donc hyperthyréose à TSH basse, effet stimulant plus durable que celui de la TSH ; très rarement bloquant de l'effet de la TSH (donc hypothyroïdie et TSH élevée) ; surtout IgG donc traverse le placenta ; induction possible d'hyperthyroïdie néo-natale chez enfant de mère hyperthyroïdienne, mais rare : 1/20 cas ;
  - **anti-système nerveux : anti-MAG** exclusivement observé avec IgM monoclonale associée à neuropathie démyélinisante, sensitive ou sensitivo-motrice ; **test inutile en l'absence du d'IgM monoclo-nale** ; anti-gangliosides : anti-GM1 surtout : si présents : neuro-

pathie curable (contrairement aux autres peu ou pas curables) par injection d'IgG IV de donneur sain ;

- **anti-îlots de Langherans** : auto-antigène = *glutamic acid décarboxylase* : GAD ; autres anticorps dans le diabète : anti-IA2 = thyrosine phosphatase : recherche par immunofluorescence indirecte sur coupe de pancréas : marquage des îlots de Langherans ; **anti-GAD** : sensibles (0,80) au début, spécifiques (> 0,90) avant tout signe clinique du diabète ; les chercher chez sujet à risque : apparenté à sujet plus âgé porteur d'un diabète insulinodépendant connu et partageant un génotype HLA de susceptibilité : DR3 ; positivité alors prédictive si associée à anticorps anti-IA2 et/ou anti-insuline parfois plus précoces mais nécessitent une recherche séparée. Possibilité, dans les années à venir, de traitement précoce conservant les cellules insulinosécrétrices **avant** le diabète clinique (pas encore disponible) ; anti-GAD peuvent exceptionnellement bloquer la relaxation musculaire : syndrome de l'homme raide.

4. IMMUNO-FLUORESCENCE DIRECTE

- Recherche de dépôts d'auto-anticorps et/ou de complexes immuns auto-anticorps/auto-antigènes **constitués *in vivo*** : surtout biopsies faciles : les plus courantes = rein, peau.
- Dépôts sur basale glomérulaire de biopsie rénale : dépôts en mottes, irréguliers = glomérulonéphrites par **immuns complexes**, type glomérulonéphrite lupique (voir p. 48) ; aussi dans d'autres glomérulonéphrites ; **auto-anticorps anti-membrane basale**, très rare, (biopsie rénale, sinon pulmonaire) fluorescence linéaire = maladie de Goodpasture.
- ***Lupus band test*** (voir p. 56) : dépôts granuleux, discontinus donc en mottes contenant IgG et/ou autres classes d'Ig et/ou complément ; à distinguer des dépôts strictement linéaires des **pemphigoïdes**.
- Dépots interkératinocytaires des pemphigus (voir p. 258-259).

D. Explorations intégrées immunologiques et fonctionnelles : le modèle du syndrome des anti-phospholipides (SAPL)

1. ÉTUDE D'UNE AUTO-IMMUNISATION PAR 4 APPROCHES CONVERGENTES

- Tests différents : les lacunes de l'un ne se superposent pas aux lacunes des autres = complémentarité.
- Donc meilleures performances diagnostiques de l'ensemble.
- Étude par chacun d'une conséquence différente de l'auto-immunisation donc convergence qui prédit mieux les effets pathogènes qu'un seul.
- En retour, meilleure compréhension physiopathologique.

2. DEUX MÉTHODES : TESTS DE COAGULATION (PLASMA) ET RECHERCHES D'AUTO-ANTICORPS (SÉRUM)

■ Tests de coagulation

- Principe : détection d'effet anticoagulant *in vitro* du plasma du malade : d'où le nom de *lupus anticoagulant* (LA) ou anticoagulant circulant.

  Car interférence anti-phospholipides → coagulation d'où les autres noms anti-prothrombinase, anti-thromboplastine.
- Définition : allongement anormal du temps de coagulation dû aux phospholipides.

  Pourtant en fait surtout dirigés contre la **β2 Glycoprotéine I* (β2GPI)** (et la prothrombine), protéines plasmatiques qui se lient aux phospholipides.

  D'où leur nom de **cofacteur des anticorps**.
- **Détection** en routine : allongement du **temps de céphaline avec activateurs (TCA).**

  Aussi temps de thromboplastine diluée (TTD) ou temps de venin de vipère de Russel dilué (DRVVT). Le TCA est le plus souvent utilisé en dépistage, le résultat doit être interprété par comparaison avec **un plasma normal de référence.**
- **Inhibition ou déficit** ? Inhibiteur = effet « contagieux » : mélange du plasma du malade avec un pool de plasma de donneurs sains = TCA qui reste allongé : on dit « absence de correction ». Donc **activité inhibitrice vraie** (car l'allongement par déficit d'un facteur de coagulation serait corrigé par l'apport des plasmas sains en ce facteur).
- Pourtant vraie **dépendance des phospholipides** : activité anticoagulante inhibée par ajout de phospholipides, phosphatidyléthanolamine ou phospholipides extraits de plaquettes : permet même parfois d'identifier **le** phospholipide cible.

■ Tests immunologiques : auto-anticorps anti-cardiolipide (ou anti-cardiolipine) (ACL) (B140) (IgG et IgM)

- **Cardiolipides** = phospholipides de membrane mitochondriale, extraits du cœur de bovin, très riche en mitochondries :
  - détection par ELISA ;

    ATTENTION : **les ACL pathogènes sont β2GPI-dépendants donc reconnaissent le complexe β2GPI/cardiolipine ;**
  - **tests de détection** des ACL : ELISA standardisé :
    - sérum dilué au 100e ou au 50e,
    - avec apport exogène de β2GPI lors de l'étape de saturation des plaques ELISA par sérum animal contenant de la β2GPI (bœuf, veau fœtal),
    - β2GPI se fixe à la cardiolipine des plaques ELISA,
    - y forme le complexe β2GPI-cardiolipine,

---

* I, chiffre romain.

Outils diagnostiques

  - possibilité de détecter des anticorps « non-β2GPI dépendants » en saturant la plaque avec de l'albumine bovine (mais impossible avec trousses commerciales actuelles car ont toutes de la β2GPI exogène) ;
- **résultats exprimés en unités arbitraires** d'ACL IgG ou IgM, en référence aux témoins internationaux Harris.

- **Anticorps anti-b2GPI eux-mêmes (B70, IgG)** :
  - à rechercher si clinique positive et biologie de routine négative ;
  - **β2GPI** = glycoprotéine plasmatique fortement affine pour phospholipides anioniques (= porteurs d'une charge négative), appelée cofacteur des anticorps anti-cardiolipine ;
  - en se fixant aux phospholipides inhibe les activateurs lipidiques physiologiques de la coagulation, donc **est aussi un inhibiteur physiologique** ;
  - **anti-β2GPI créent *in vivo* une situation thrombophilique** ;
  - reconnaissent β2GPI seule ou complexe cardiolipine + β2GPI ;
  - dans tous les cas le site antigénique est un déterminant démasqué lors de l'interaction avec une charge négative qui, *in vivo*, est représentée par un phospholipide anionique (vraisemblablement la phosphatidylsérine) ;
  - l'interaction induit un changement de configuration spatiale qui démasque un épitope cryptique où se fixe l'anticorps ;
  - **détection des anti-β2GPI** : ELISA avec de la β2GPI **humaine** (et non bovine), sur plaques chargées négativement (par irradiation préalable) pour démasquer l'épitope cryptique ;
  - **résultats** en unités arbitraires, typage possible des anticorps : IgG plus thrombogènes qu'IgM ;
  - explication de l'intérêt si divergence clinique positive/biologie de routine négative : certains anti-β2GPI ne réagissent pas avec la β2GPI **bovine** ; d'autres ne reconnaissent pas la **β2GPI fixée sur la cardiolipine** mais réagissent avec celle fixée sur plastique irradié.
- **Autres auto-anticorps** :
  - immunofluorescence indirecte sur coupe d'organe (rein) ; rarement positif, associé au lupus anticoagulant dans 1/10 cas de SAPL primaire ;
  - **fausse sérologie syphilitique** : « historique » mais critère de LED ; « fausse » car dissociée : VDRL positif/TPHA négatif : due à anticorps dirigés contre la cardiolipine (employée pour VDRL car croise avec antigène de tréponème) ;
  - anticorps anti-mitochondrie de type M5 ;
  - aussi : anti-phosphatidyléthanolamine, anti-annexine V* et autres anti-cofacteurs des anti-phospholipides (anti-prothrombine, anti-kininogène, anti-protéine S, anti-protéine C, anti-thrombomoduline, etc.) sont en cours d'évaluation dans des études de recherche clinique et ne sont pas réalisés en routine pour le diagnostic biologique du

* L'anne-xine V est une protéine abondante à la surface des villosités placentaires où elle bloque l'activité pro-coagulante des phospholipides anioniques.

Outils diagnostiques

SAPL. Ils peuvent être demandés dans les cas de SAPL « séronégatifs ».

3. APPLICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES : BIOLOGIE ET RISQUE THROMBOTIQUE, BIOLOGIE ET DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS, RELATION APL-ATHÉROMATOSE

- **Risque élevé si persistance au contrôle à 6 semaines :**
  - d'un anticoagulant circulant de type lupique ;
  - ou d'anticorps anti-cardiolipine de classe **IgG à taux élevés** ;
  - ou d'anticorps anti-cardiolipine associés à des anti-β2GPI ;
  - **moindre risque** : faible taux d'ACL de la classe des IgG, ou des IgM, isolés (sans anti-β2GPI ni LA) ;
  - **bénin si ACL ou LA** transitoires : disparition à la guérison de la maladie infectieuse, ou à l'arrêt du médicament qui les ont induits.
- **Diagnostic différentiel :**
  - anticorps anti-cardiolipine non inducteurs de thrombophilie ;
  - donc asymptomatique : chercher :
    - maladie auto-immune non lupique,
    - maladie infectieuse : bactérienne : virale parasitaire : souvent anticorps de la classe IgM et transitoire, disparaissant après guérison de l'infection,
    - médicaments,
    - toxique : alcoolisme chronique ;
  - ils sont β2GPI-indépendants (négativité des anti-β2GPI).
- **Relation APL-athérome :**
  - SAPL aggrave les lésions athéromateuses ;
  - **β2GP1 = apolipoprotéine anti-athérogène** (les souris à gène β2GP1 invalidé, soumises à un régime enrichi en cholestérol, ont plus souvent des plaques d'athérome) ; donc les anticorps anti-β2GP1 seraient pro-athérogènes ;
  - oxydation des LDL : les malades atteints de SAPL ont aussi des auto-anticorps qui reconnaissent les oxy-LDL, lesquels font progresser la plaque athéromateuse. Donc, **ces malades doivent prévenir absolument les autres facteurs athérogènes** ;
  - **utilité des statines** : la fluvastatine bloque *in vitro* l'activation endothéliale induite par des anticorps anti-β2GPI.

4. PATHOGÉNIE

- **Cellules apoptotiques** : induction des auto-anticorps par des cellules apoptotiques (au cours de l'apoptose : expression de phospholipides anioniques à la surface membranaire et fixation des protéines plasmatiques : annexine V, β2GPI... formant des complexes immunogènes).
- Mais ces auto-anticorps sont aussi **inducteurs** d'apoptose (cercle vicieux).
- **Agents infectieux** : mimétisme moléculaire entre des épitopes d'agents infectieux et ceux de β2GPI ; donc des séquences homologues microbiennes se fixent aux phospholipides de l'hôte pour former des complexes immunogènes.
- Une séquence de 15 acides aminés de la β2GPI, située dans le domaine V de la protéine est importante pour ce site de liaison. Simili-

tude de ce peptide retrouvée dans des peptides d'adénovirus et de CMV ; l'immunisation de l'animal avec ces peptides induits des APL pathogènes capables d'activer les cellules endothéliales *in vitro* et/ou d'augmenter la taille du thrombus et l'adhésion des leucocytes à l'endothélium vasculaire *in vivo.*

II. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES AUTO-ANTICORPS

Se = Sensibilité, Sp = spécificité

1. ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES (B120)

Dépistage : immunofluorescence indirecte sur lignée cellulaire (HEp2)

• Normaux	< 1/20 sujet
• LED (titre élevé)	Se > 0,90 (9/10 cas)
• Gougerot-Sjögren primitif	Se : 0,70 (3/4 cas)
• PR (titre faible)	Se : 0,20 (1/5 cas)
• Sclérodermie	Se : 0,90 (9/10 cas)
• Dermatopolymyosite	Se : 0,50 (1/2 cas)
• Sharp connectivite mixte	Toujours (critère)
• Divers : hépatopathie, infection (mononucléose), cancer, leucémie, lymphome	Variables : de > 3/5 cas (hépatopathies auto-immunes) à 1/10 cas (cancer)
• Médicaments : anti-TNFα, β bloquant, Quinidique, Chlorpromazine, D Penicillamine, Sulfasalazine, Isoniazide	Souvent anti-histones
En pratique : LED et antinucléaires : • Seule leur **absence est concluante** : elle **exclut le diagnostic** de LED • Leur **présence** impose de **préciser leur type**	

2. PRINCIPAUX ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES : TYPAGE (B120)

- Anti-ADN natif :
  - IF sur *Crithidia Luciliae* : test de Farr - ELISA ;
  - LED : Se 0,5, Sp > 0,95 ;
  - si présent : LED quasi certain ;
  - exceptions : iatrogène (anti-TNFα, IEC ou d-Pénicillamine), chevauchements.
- Anticorps spécifique d'antigène nucléaire soluble : ECT (ENA) :
  - anti-Sm : LED, Se 0,15 mais Sp > 0,95 ;
  - anti-U1 RNP : Sharp (connectivite mixte) obligatoires donc sensibilité : 1,0, spécificité contre LED : 0,7, contre autres connectivites : 0,9 ;
  - anti-SS-A (Ro) : Sjögren primitif : Se 0,7, Sp contre LED 0,5 ;
  - anti-SS-B (La) : Gougerot-Sjögren primitif : Se 0,3, Sp contre LED : 0,9 ;

Outils diagnostiques

- anti-Scl 70 (Topoisomerase I) – sclérodermie systémique : Se 0,5 en hausse avec kits récents, Sp > 0,95 (en baisse avec les mêmes kits) ;
- anti-J01 (Histidyl t RNA synthetase) : polymyosite : Se 0,2, Sp > 0,95.

- **Anti-centromère** : syndrome CREST : Se > 0,95, Sp > 0, 95.
- **Anti-histone** : lupus médicamenteux : Se > 0,9, mais Sp 0,5. Donc seule l'absence est diagnostique = chercher autre chose si absents.
- **Anti-nucléolaire** (diverses protéines notamment les ARN polymérases) : sclérodermie systémique ni très sensibles ni très spécifiques.

3. FACTEURS RHUMATOÏDES (IgM ANTI-IgG) (B20)

- Réaction de Waaler-Rose, ou latex ou leurs équivalents (standardisation d'agglutination en UI, néphélémétrie, ELISA).
- Positif, Waaler-Rose ≥ 1/64e si ≥ 15 UI ou 20 UI par les autres.
- Normaux : positivité < 1/20 sujet (technique ajustée pour ne pas dépasser ce seuil).
- Mais monte avec l'âge : octogénaires : 1/15 à 1/10.
- PR : Se 0,7, mais 0,3 au début.
- Mais Sp 0,5 contre Sjögren ; Sp < 0,7 contre les autres connectivites
- Mais Sp > 0,95 contre spondyloarthropathies et autres diagnostics différentiels courants de PR.
- LED, sclérodermie ou dermatomyosite : 1/3 cas positifs.
- **Attention** : positifs aussi dans **stimulations** immunitaires au long cours aussi longtemps qu'elles durent :
  - infections bactériennes chroniques, certaines parasitoses, (régresse après guérison), silicose, fibrose pulmonaire ;
  - cirrhoses, lymphopathies, positivité durable, en aigu : mononucléose.

Si présence inattendue (donc facteur rhumatoïde hors de tout contexte rhumatismal) penser à :

- endocardite ;
- hépatite C ;
- cryoglobuline ;
- IgM monoclonale.

4. ANTICORPS ANTI-PEPTIDES CITRULLINÉS

Anti-kératine – anti-périnucléaire – anti-filagrine : en fait reconnaît épitopes riches en citrulline de profilagrine.

- PR : très spécifique : > 0,95, sensibilité modeste : ≤ 0,50.
- Mais positivité possible dans cas sans facteur rhumatoïde, donc complémentarité.
- Donc, au début, si présent = PR quasi-certaine ; de plus annonce une PR plus sévère.
- Mais pas de conclusion possible si absent au début.

5. ANCA : ANTICORPS ANTI-CYTOPLASME DE POLYNUCLÉAIRES

- IF indirecte :
  - **cANCA** fluorescence diffuse de tout le cytoplasme : très spécifiques ;
  - **pANCA** fluorescence périnucléaire, peu spécifiques.
- Typage de l'antigène par ELISA :
  - anti-PR3 (protéinase 3) ;
  - anti-MPO (myéloperoxydase) ;
  - autres (élastase, cathepsine G, lyzozyme, lactoferrine) non recherchés en routine.
- **Indication** : vascularite :
  - cANCA et anti-PR3 : maladie de Wegener (sensibilité et spécificité > 90 %) :
  - pANCA et anti-MPO :
    - polyangéite microscopique (2/3 cas),
    - syndrome de Churg et Strauss (2/3 cas).
- pANCA et ANCA « atypiques », ni anti-PR3, ni anti-MPO = manquent de spécificité :
  - enterocolopathie ;
  - PR (surtout avec vascularite, Felty) ;
  - LED ;
  - vascularite médicamenteuse ;
  - cholangite sclérosante ;
  - polychondrite chronique atrophiante ;
  - infection.

Outils diagnostiques

6. AUTRES AUTO-ANTICORPS UTILES EN PATHOLOGIE

- Anticorps anti-mitochondrie de type M2 : cirrhose biliaire primitive.
- Anticorps anti-muscle lisse (anti-actine) : hépatite auto-immune de type 1.
- Anticorps anti-microsome (anti-LK M1) : hépatite auto-immune de type 2.
- Anticorps anti-thyroglobuline et anticorps anti-thyroperoxydase : thyroïdite de Hashimoto, myxœdème primitif, maladie de Basedow.
- Anticorps anti-récepteur de la TSH : maladie de Basedow.
- Anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine : myasthénie.
- Anticorps anti-substance intercellulaire de l'épiderme : pemphigus.
- Anticorps anti-jonction dermo-épidermique : pemphigoïde.
- Anticorps anti-membrane basale glomérulaire : syndrome de Good-Pasture.
- Anticorps anti-MAG : neuropathie associée aux IgM monoclonales.
- Anticorps anti-GM1 : neuropathie motrice multi-focale avec bloc de conduction.
- Anticorps anti-gliadine, anti-réticuline, anti-endomysium (IgA) : maladie cœliaque.

- Anticorps anti-cellule pariétale gastrique, anticorps anti-facteur intrinsèque : anémie de Biermer.
- Anticorps anti-GAD, anti-cellule β des îlots de langherans (IA2) anti-insuline : diabète insulinodépendant auto immun.

III. LE SYSTÈME DU COMPLÉMENT

A. Exploré en routine par 4 dosages

- **Complément hémolytique total**, test fonctionnel global ; résultat en % de témoin sain.
- Dosage de **C4,** de **C3**, du facteur **B** : résultats en mg/L, normales indiquées par le laboratoire (B120).

B. Comprendre cette exploration : organisation schématique du système complémentaire

- Facteur « pivot » : C3.
- C3 **activé** soit via C4 : **voie classique** dépendante des anticorps IgM ou IgG 1 et 3 ; soit via B : **voie alterne** dépendante de surfaces altérées ou étrangères dont membranes de nos cellules infectées, membranes bactériennes.
- C3 active à son tour le « complexe d'attaque de membranes » qui les perfore donc hémolyse.
- Donc « complément hémolytique » = voie classique → C3 → complexe d'attaque de membrane.

  Test : hématies de mouton recouvertes d'IgM de lapin anti-mouton : active la voie classique (par son premier facteur C1) laquelle active C3, qui à son tour active le complexe d'attaque qui par son dernier facteur C9 perfore les hématies = hémolyse.

- ATTENTION : pour fonctionner la cascade de C1 à C9 doit être intacte : l'absence d'un seul facteur la bloque complètement.

  ATTENTION : elle ne fonctionne jamais mieux que son facteur le plus faible (« maillon faible »).

C. Diagnostic et suivi évolutif

1. DOSAGES PONDÉRAUX : C4, C3, B : PRINCIPES D'INTERPRÉTATION

- L'activation de ces 3 facteurs se fait par clivage (fragments ensuite dénaturés en quelques secondes par des facteurs inhibiteurs).

- Donc une molécule de facteur « natif » (non clivé) ne peut être activée (clivée) qu'une fois.
- Le stock de facteur natif diminue en cas d'activation.
- Mais l'inflammation (cytokines) augmente sa synthèse par le foie.
- Dosages de routine : portent sur facteurs natifs.
- Donc baisse qui n'apparaît qu'en cas de forte sur-consommation (balance activation > synthèse) ou de déficit, congénital.
- Si forte inflammation et consommation faible : élévation des facteurs (voir aussi p. 231).

2. MALADIES AUTO-IMMUNES

- En règle générale, dans les maladies auto-immunes :
  - C3 varie comme le pouvoir hémolytique total ;
  - si C3 et C4 bas = activation de la voie classique = maladie à anticorps ;
  - si C3 et B bas (C4 normal) = activation de la voie alterne = certaines néphropathies ;
  - mais souvent C3, C4 et B sont tous peu ou prou abaissés : forte activation de la voie classique qui finit par recruter la voie alterne (boucle d'auto-amplification).

3. AUTRES CAS (RARES)

- Déficits congénitaux en facteurs activateurs (voir aussi p. 56) :

  C3 normal et complément hémolytique effondré : rupture de chaîne d'activation par absence d'un des facteurs de voie classique ou complexe d'attaque : C4 ? Voir son dosage ; si normal, doser C2 (autres déficits plus rares).

  Peu de conséquences : LED si déficit de voie classique, peu d'infection (suppléance de voie alterne) ; infections intracellulaires si déficit du complexe d'attaque de membrane.
- Déficits congénitaux en facteurs inhibiteurs :
  - inhibiteur de C1 (C1INH) : contrôle quand même suffisant sauf en cas de traumatisme, stress etc. : activation incontrôlée = œdème angioneurotique : dosage de l'inhibiteur en laboratoire spécialisé voir aussi p. 172 ;
  - autres inhibiteurs : H ou I : emballement de l'activation de C3 jusqu'à son épuisement complet : très rare ; même tableau que déficit en C3 = infections fréquentes et graves et glomérulonéphrite : outre l'activation du complexe d'attaque, C3 fournit, par son activation, C3b qui se fixe aux parois des microbes et potentialise leur phagocytose : **rôle capital dans la défense contre les agents infectieux** ;
  - déficit en inhibiteurs de voie classique (DAF) ou du complexe d'attaque de membrane : hémoglobinurie paroxystique nocturne.
- Inhibiteur auto-immun d'un inhibiteur :
  - auto-anticorps IgG anti-C3b, c'est le C3 Nef (*C3 nephretic factor*) : C3 Nef protège C3b des inhibiteurs de C3 (H et I) d'où emballement (partiel) de la voie alterne que C3b recrute ;

- s'observe dans des glomérulonéphrites membraneuses et dans de curieuses lipo-atrophies ;
- auto-anticorps anti-C1 INH : œdème angioneurotique acquis.

RÉCAPITULATIF POUR ENTRAÎNEMENT SUR DOSSIER (1)

Se = Sensibilité, Sp = spécificité

Facteurs rhumatoide (IgM anti-IgG)	**Anticorps antinucléaires totaux (Immunofluorescence)**
• Réaction de Waaler Rose, test au latex ou leurs équivalents • Normaux : positivité < 1/20 sujets – Technique ajustée pour ne pas dépasser ce seuil • Mais monte avec l'âge : octogénaires : 5 à 10 % • PR : Se 0,7, mais 0,3 au début • Mais Sp 0,5 contre Sjögren ; Sp < 0,7 contre autres connectivites donc : – LED, Sclérodermie ou Dermatomyosite 1/3 cas positifs • Mais Sp > 0,95 contre spondyloarthropathies et Spe > 0,95 dans les autres diagnostics différentiels courants de PR • ATTENTION : positif dans STIMULATIONS immunitaires au long cours aussi longtemps qu'elles durent – Infections bactériennes chroniques (régresse après guérison) – Certaines parasitoses (régresse après guérison) Silicose, fibrose pulmonaire – Cirrhoses, hémopathie lymphoïde, mais en aigu dans la mononucléose SI PRÉSENCE INATTENDUE (donc facteur rhumatoïde hors de tout contexte rhumatismal) PENSER À : • Endocardite • Hépatite C • Cryoglobuline • IgM monoclonale	• Normaux < 1/20 sujets – Technique ajustée pour ne pas dépasser ce seuil • LED (titre élevé) ; Se > 0,90 • Gougerot-Sjögren primitif ; Se : 0,70 • PR (titre faible) ; Se : 0,20 • Sclérodermie ; Se : 0,90 • Dermatopolymyosite ; Se : 0,50 • Sharp (connectivite mixte) : toujours (critère) • Divers : hépatopathie, infection (mononucléose) – Cancer, leucémie, lymphome – Médicaments : anti-TNFα, β bloquant, Quinidique, Chlorpromazine – D Penicillamine, Sulfasalazine, Isoniazide En pratique : • LED et antinucléaires : – Seule leur **absence** est concluante : elle exclut le diagnostic de LED • Leur **présence** impose de **préciser leur type** **TYPAGE DES ANTINUCLÉAIRES (ELISA pour la plupart)** • **Anti-ADN natif :** IF sur *Crithidia Luciliae.* Test de Farr - ELISA • LED : sensibilité 0,5, spécificité > 0,95 • La présence d'anti-DNA natif est très évocatrice de LED • **Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles :** – **ECT (Extraits de Cellules Thymiques) ou *ENA (Extractible Cellular Antigens)*** – Anti-Sm = LED : peu sensible : 0,15, très spécifique > 0,95 – Anti-U1 RNP = Sharp, connectivite mixte (**obligatoires** donc sensibilité : 1,0) spécificité contre LED : 0,7 autres connectivites : 0,9 – Anti-SS-A (Ro) = Gougerot-Sjögren primitif : sensibilité 0,7, spécificité contre LED : 0,5 – Anti-SS-B (La) = Gougerot-Sjögren primitif : sensibilité 0,3, spécificité contre LED : 0,9

Outils diagnostiques

RÉCAPITULATIF POUR ENTRAÎNEMENT SUR DOSSIER (2)

Anticorps anti-peptides citrullinés	Autres auto-anticorps d'usage courant
• Antikératine – anti-périnucléaire – antifilagrine • Auto-antigène par citrullination post-transcriptionnelle • Le premier auto-antigène connu de ce type • Épitopes riches en citrulline de profilagrine • PR : très spécifique : > 0,95, sensibilité modeste ≤ 0,50 • Mais positivité possible dans cas de PR sans facteur rhumatoïde, donc complémentaires • Donc si présent PR quasi certaine ; de plus, annonce une PR sévère Mais pas de conclusion possible si absent	**Auto-anticorps : anti :** • Scl 70 (= Topo-isomérase I) – sclérodermie syst. Se 0,5, Sp > 0,95 • J01 (Histidyl t RNA synthétase) : Polymyosite : Se 0,2, Sp > 0,95, aussi syndrome des antisynthétases • **Centromère** : Syndrome CREST : Se > 0,95, Sp > 0,95 • **Histones** : Lupus médicamenteux : Se > 0,9, mais Sp 0,5 • **Nucléoles** (ARN polymérases et autres) : Sclérodermie systémique. Se : 0,6, Sp : 0,7 • Mitochondrie : cirrhose biliaire primitive (CBP) • Muscle lisse (anti-actine) : hépatite auto immune de type 1 • Microsome (anti-LK M1) : hépatite auto immune de type 2 • Thyroglobuline : Hashimoto, myxœdème primitif, Basedow • Thyroperoxydase : Hashimoto, myxœdème primitif, Basedow • Récepteur de la TSH : maladie de Basedow • Récepteur de l'acétylcholine : myasthénie • Substance intercellulaire de l'épiderme : pemphigus • Jonction dermo-épidermique : pemphigoïde • Membrane basale glomérulaire : syndrome de Goodpasture • MAG : neuropathie associée aux IgM monoclonales • GM1 : neuropathie motrice multi-focale avec bloc de conduction • Gliadine : maladie cœliaque • Réticuline : maladie cœliaque • Endomysium (IgA) : maladie cœliaque • Transglutaminase tissulaire : maladie cœliaque • Cellule pariétale gastrique : anémie de Biermer • Facteur intrinsèque : anémie de Biermer • GAD : diabète ID auto-immun • Îlots de Langherans (IA2) Cel. β : diabète ID auto-immun • Insuline : diabète ID auto-immun. • Cytoplasme de polynucléaires : voir cANCA et pANCA • **p**ANCA périnucléaires, Sp faible : vascularites diverses • **c**ANCA cytoplasmique diffus : Wegener : Se > 0,9, Sp > 0,9 • PR3 (protéinase 3) = cANCA : Wegener : Se : 0,8, Sp > 0,95 • MPO (myéloperoxydase) = majorité des pANCA

Outils diagnostiques

IV. AUTO-IMMUNITÉ SPÉCIFIQUE D'ORGANE : LE MODÈLE PEMPHIGUS-PEMPHIGOÏDES

A. Pemphigus/pemphigoïdes

Deux dermatoses bulleuses à ne pas confondre :

- **Pemphigus** : gravissime, mortel si pas traité :
  - vers la quarantaine, existe aussi chez l'enfant ;
  - plan de clivage **à l'intérieur** de l'épiderme ;
  - d'où bulles fragiles, fugaces, dont on voit surtout la trace éclatée ;
  - clivage facile : « épluchage » de zone saine au frottement doigt de l'examinateur ;
  - auto-immun : anticorps anti-desmogline.
- **Pemphigoïdes** :
  - sujets souvent âgés (supérieur à 60 ans) ; anticorps anti-protéine hémi-desmosales : antigènes PB1 et antigènes PB2 ;
  - plan de clivage **entre** épiderme et derme ;
  - grosses bulles solides tendues jusqu'à plusieurs cm ; parfois hémorragiques.

B. Pemphigus vulgaire (mais grave)

1. SIGNES

- Début buccal 1/2 cas : érosion douloureuse, surface brillante rouge vif.
- Scalp : bulle rompue donc croûtes, érosion ++.
- Parmi les causes d'érosions buccales seul le pemphigus donne aussi des lésions du cuir chevelu, mais inconstamment.
- Phénomène de Nikolsky : mobilisation selon le plan de clivage intra-épidermique : le doigt de l'examinateur « fripe » l'épiderme et le décolle.
- Liquide de bulle : kératinocytes acantholytiques.
- Biopsie périlésionnelle : IgG interkératinocytaire **100 %** ; C3 ; 1/2 cas ; IgM, IgA 1/3 cas.
- Antidesmogline : IF indirecte ou immuno-blot : 90 % de positifs, titre d'autant plus élevé que pemphigus plus sévère, ou encore évolutif sous traitement ; dépistage possible de rechute.
- HLA DR4 (9/10 cas) et/ou HLA DR6.

2. CAUSES

- Pénicillines, D-penicillamine, rifampicine.
- Indométhacine, piroxicam, autres AINS.
- Propanolol, captopril.

3. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- Au début, donc pemphigus **muqueux**.

- Aphtose chronique : lésions petites, à bord net, à fond beurre frais, non confluentes ; épisodes anciens à l'interrogatoire ; scalp indemne.
- Lichen plan érosif : diagnostic difficile : histologie buccale différente : IF (muqueuse et peau) négative ; scalp indemne.
- Érythème polymorphe : croûtes sur les lèvres, cocarde sur le derme ;
- Gingivo-stomatite herpétique : primo-infection HSV1 chez l'enfant ; scalp indemne.

4. TRAITEMENT

Dépend de la sévérité : en général :

- Prednisone ou Prednisolone : 1,5 mg à 2 mg/kg/j jusqu'à rémission complète = cicatrisation ; puis baisse lente de 15 % tous les 15 jours (10 à 15 g, pas de consensus), durée totale minimum un an, rechutes fréquentes ; association possible à cyclophosphamide ou azathioprine ou methotrexate.
- Si très sévère ou rebelle :
  - toutes les 4 semaines bolus de cyclophosphamide ;
  - autre protocole : prednisone et azathioprine quotidiennes ;
  - **après 6 mois** si aucune lésion et avec titre d'anticorps bas : tenter un arrêt progressif ;
  - forme très grave rebelle aux bolus ou à l'azathioprine (poursuite de formation de bulles après une semaine) plasmaphérèse plus ou moins Ig IV = dernier recours ;
  - mortalité malgré ces traitements lourds : 5 à 10 %.

5. VARIANTES

- **Pemphigus séborrhéique :**
  - zones de séborrhée : aile de papillon au visage ;
  - muqueuses généralement respectées ;
  - bulles flasques, croûtes rarement visibles ;
  - histologie :
    - clivage dans couche granuleuse ou couche cornées, peu d'akantolyse,
    - immuno-fluorescence : IgG **inter**-cellulaire ;
  - traitement :
    - dermocorticoïdes si très localisé,
    - sinon prednisone : 1 à 1,5 mg/kg/j.

C. Pemphigoïde

1. SIGNES

- **Prurit** +++ prémonitoire.
- Début aux plis et face de flexion fréquent.
- Érythémateux urticarien.
- Grosses bulles (plusieurs cm) tendues, parfois hémorragiques.
- Croûtes, érosion post-bulleuses.

- Dans 9/10 cas pas de lésion buccale.
- Mais : éosinophilie, VS élevée, IgE parfois élevées.

2. BIOPSIE

- Zones « prémonitoires » : infiltrat inflammatoire avec éosinophiles (basale).
- Bulles : décollement sous épidermique entre lamina lucida et toit de la bulle ou lamina densa et plancher de la bulle ; liquide de bulle : nombreux éosinophiles, immuno-fluorescence directe : dépôt linéaire d'IgG et C3 dans basale **pas dans cellules** : antiprotéine B1 ; antiprotéine B2 ; titres non **corrélées à la gravité** ou à l'évolution.

3. TRAITEMENT

- Dermocorticoïdes niveau I (le plus fort) : en attaque = Dermoval® : 20 à 40 g/j ; moins d'effets secondaires que corticoïdes systémiques ; diminution progressive dés la rémission obtenue.
- Corticoïdes per os : si malade en bon état, sans contre-indication ; Solupred® : 1 mg/kg/j 40 mg/j puis, si rémission confirmée, baisse de 15 % tous les 15 jours (ou 10 %, pas de consensus) ; durée de traitement : environ 1 an ; arrêt si rémission complète de 3 à 6 mois ; immunosuppresseurs rarement utilisés (Azathioprine).
- Pronostic sévère car sujets souvent très âgés et/ou débilités.

D. Pemphigoïde cicatricielle

1. SIGNES

- Plus de 65 ans, majorité de femmes.
- **1/4 perd la vue**.
- Conjonctive 8/10 cas : début unilatéral, bilatéralisation en 2 ans.
- Ectropion, atrophie de cornée, synéchies, brides conjonctivales : cécité.
- Bouche 3/4 cas : érosions, bulles adhérences, peu douloureuses.
- Appareil génital : adhérences prépuce-gland ou rétrécissement de l'orifice vaginal.
- Peau 1/3 cas : type pemphigoïde.

2. HISTOLOGIE

- Décollement sous épidermique.
- Immuno-fluorescence directe : dépôt linéaire : IG, C3 dans basale.
- Immuno-fluorescence indirecte négative.

3. TRAITEMENT

- Corticoïdes topiques sur les muqueuses, en particulier l'œil, et sur la peau, surveillance ophtalmologique +++.
- Corticothérapie générale comme pemphigus.
- Traitement des brides par excision-greffe efficace.

E. Pemphigoïdes gravidiques

1. TERRAIN

- Heureusement très rare : 1/40 000 grossesses, surtout multipare du même père.
- Mère fréquemment HLA B8 DR3 ou DR4, et père HLA DR2.
- Récidives obligatoires aux grossesses suivantes si même père.
- Début entre 28 et 32 semaines ; parfois dans les 7 jours suivant accouchement.
- Pas de risque sérieux pour la mère, mais risque de prématurité, d'hypotrophie, fausse-couche, de mort-né.

2. SIGNES

- Éruption polymorphe du nouveau-né 1/10 cas : disparaît en 1 mois.
- Localisation : péri-ombilicale typique ; muqueuse : 1/5 cas ; prurigineux.
- Hyperéosinophilie : 1/2 cas ; bulles tendues, fermes, extension variable d'un cas à l'autre.

3. BIOPSIE

- **Immunofluorescence directe : dépôts linéaires d'IgG et C3 à jonction dermo-épidermique.**
- Guérison spontanée en 5-8 semaines post-partum.

4. TRAITEMENT

- Forme bulleuse étendue : prednisone : 1 kg/g/j.
- Forme localisée : dermocorticoïdes.

F. Divers

- Pemphigus induits médicamenteux : sulfasalazine, sels d'or, D-Pénicillamine, rifampicine, isoniazide, pyritinol.
- Traitement : arrêt du médicament causal et comme traitement du pemphigus vulgaire.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- PETER J.B., SHOENFELD Y., *Auto-antibodies*, Elsevier, 1996.
- REVILLARD J.-P., « Principes des techniques immunologiques », p. 457-469 et « Maladies auto-immunes humaines », p. 385-398, in *Immunologie*, 4e édition, 2001, De Bœck Université, Bruxelles.

CHAPITRE 28 ➤ PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES

ET QUELQUES DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS À NE PAS NÉGLIGER

Question 116b
Module 8. Immunopathologie –
Réaction inflammatoire

J.-J. Dubost, B. Sauvezie, Clermont,

- **Diagnostic clinique** : les maladies suivantes (auto-immunes hors programme) sont à connaître pour discuter les diagnostics différentiels des pathologies au programme dans le Module 8 et d'autres modules.

  Donc : apprendre les critères, comprendre le reste.

I. SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN (SGS)

SJOGREN'S SYNDROME (SS)

La collagénose la plus fréquente (après la PR).

Sécheresse lacrymale et salivaire due à une atteinte auto-immune chronique des glandes exocrines :

- Prévalence 0,2 à 0,5 % ; femme : 4/5 cas ; début entre 40-60 ans.
- **Gougerot-Sjögren primitif** (50 %) peut s'accompagner de signes systémiques = diagnostic différentiel de PR, LED, vascularite.
- Gougerot-Sjögren secondaire (50 %) est associé à une autre maladie auto-immune (PR, sclérodermie, lupus, thyroïdite, cirrhose biliaire...).
- **DIAGNOSTIC (Gougerot-Sjogren primitif) : au moins 4 critères portant chacun un numéro différent dont histologie positive ou anti-SSA (secondaire : au moins 1 critère de 1 ou 3 et 2 de 2, 4 ou 5.**

A. Atteinte oculaire : 8/10 cas

- N° 1 : **sensation de sécheresse quotidienne** chronique > 3 mois ;
- N° 1 : **sensation de sable sous les paupières** alors qu'il n'y a rien ;
- N° 1 : **nécessité de se servir de larmes artificielles plus de 3 fois par jour**.

  Attention : si non traitée la sécheresse peut donner des ulcérations cornéennes avec douleur vive au clignement (consultation ophtalmologique urgente) et si négligées des surinfections puis perforations, finalement (jadis) perte de l'œil.

- N° 2 : **test de Schirmer** mesure la lacrymation : bande de papier filtre placée dans le cul de sac conjonctival inférieur pendant 5 minutes : longueur imprégnée par les larmes : normale ≥ 5 mm en 5 minutes. Positif si < 5 mm. Se : 0,80.
  - test au vert de lissamine (remplace rose Bengale) colore les zones de cellules mortes sur conjonctive et cornée : anormal si score > 4/œil.

B. Atteinte salivaire

- N° 3 : **sensation de sécheresse buccale quotidienne** chronique > 3 mois ; sensibilité 0,8.
- N° 3 : **nécessite de boire fréquemment**, notamment pour avaler les aliments secs.
- N° 3 : **épisode(s) de gonflement(s) parotidien(s)** à l'âge adulte (1/5 cas, voir figure 29, 30, cahier couleur) ; on note aussi : muqueuse sèche, langue dépapillée, perlèche, mycose récidivante, caries dentaires.
- N° 4 : **diminution du flux salivaire** non stimulé < 1,5 mL en 15 mn.
- N° 4 : scintigrahie salivaire positive.
- N° 5 : **biopsie** (voir cahier couleur) de glandes salivaires accessoires (lèvre inférieure) : positive si au moins un nodule (> 50 cellules) pour 4 mm^2 de coupe glandulaire (stade ≥ 3 de Chisholm) (Se : 0,9, Sp : 0,9).

C. Biologie

- N° 6 : **anti-SS A** (dits aussi anti-Ro) : 2/3 cas de SGS primitif ; accompagnés **ou non** d'anti-SS B (voir p. 246) ;
- Anticorps antinucléaires : 3/4 cas ;
- Aussi : facteur rhumatoïde : 2/3 cas classiquement, en fait < 1/2 cas de SS primitif ;
  - anti-α-fodrine : pas en routine et discutables ;
  - élévation de la VS, 3/10 cas de SGS primitif, mais CRP normale : 9/10 ; donc due à forte élévation polyclonale des IgG, surtout IgG1 atteignant parfois 50 g/L ;
  - cryoglobulinémie mixte (1/5 cas).

D. Atteinte systémique dans SGS primitif

- **Asthénie** : même dans des formes limitées ; invalidante, empêchant de travailler ; mécanisme inconnu ; améliorable par Plaquenil®.
- **Arthralgies** (1/2 cas), rarement arthrite, peuvent imiter la PR surtout si précèdent l'atteinte glandulaire mais jamais érosives (≠ PR).
- Myalgies, polyalgies.
- Raynaud (1/5 cas).

- Purpura vasculaire (hypergammaglobulinémie, cryoglobuline, vascularite).
- Complications neurologiques : peuvent inaugurer la maladie :
  - neuropathie surtout sensitive (1/10 cas) pas de traitement efficace mais bénigne ;
  - neuropathie du trijumeau : évocatrice ;
  - atteinte centrale : troubles psychiques, dépression, hypochondrie ; très rare atteinte démyélinisante ressemblant à la SEP mais discutée.
- Pulmonaire : bronches sèches, fibrose interstitielle ou pneumonie lymphocytaire interstitielle.
- Rénale : acidose tubulaire distale avec hypokaliémie.
- Splénomégalie.

E. Pronostic

- Considéré comme bénin : rareté des atteintes viscérales (≠ LED), pas de destruction articulaire (≠ PR) mais qualité de vie **inférieure** à celle de LED en moyenne.
- Car dans 1/10 cas, très invalidant (fatigue invalidante, sécheresse continue et obsédante, douleurs diffuses).
- Et augmentation de la fréquence des lymphomes (5 à 10 % après 10 ans).
- Handicap aggravé psychologiquement par non-reconnaissance par l'entourage : pas de lésion visible (donc « elle le fait exprès »).
- Voire par la méconnaissance du handicap par le médecin.
- Pour mieux le connaître : souvenez-vous du réveil d'une nuit de rhinopharyngite, la bouche et la langue cartonnées de n'avoir pu respirer par le nez ; imaginez que cette sécheresse durera tous les jours et toutes les nuits de votre vie... ajoutez la fatigue, les douleurs et l'absence de sympathie de votre entourage !

Outils diagnostiques

F. Traitement

- **Œil** : surveillance ophtalmologique au moins 3 fois par an ; larmes artificielles unidoses ou sans conservateur, forme « gel » ; bouchons méatiques obturant les canaux lacrymaux.
- **Bouche** : surveillance par le dentiste au moins 3 fois par an, soins aussi conservateurs que possible ; chewing-gum au fluor sans sucre (stimule la salivation), eau bicarbonatée ; Pilocarpine (chlorhydrate) : le plus efficace : 5 mg à la fin du petit-déjeuner, du déjeuner, et vers 17h30 après une légère collation ; Bisolvon® : améliorerait la qualité de la salive ; Sulfarlem® peu actif dans SGS.
- **Plaquenil®** (discutable) : si forte composante auto-immune et/ou asthénie et/ou douleurs invalidantes (voir LED).

- Corticothérapie systémique : **jamais** sauf dans complication systémique grave : névraxe, poumon, vascularite.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- SAUVEZIE B. *et al.*, « Syndrome de Gougerot-Sjögren », *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, « Appareil locomoteur », 14 245 F10.

II. LES VASCULARITES

- Caractéristique commune : infiltrat inflammatoire de la paroi vasculaire.
- Étiologies diverses, conséquences communes.
- Réduction ou obstruction de la lumière vasculaire et symptomatologie ischémique.
- Expression selon le territoire qui cesse d'être irrigué (artère) ou drainé (veine).
- Donc dépendante de taille et de localisation du vaisseau.
- De ce fait hétérogènes donc difficultés de classement.
- Mais facilité par histologie et immunologie.
- Elles sont classées selon :
  - étiologie : vascularite primitive ou secondaire ;
  - taille et type de vaisseau : artère, artériole, veine, capillaires ;
  - localisation préférentielle ;
  - histologie : nécrosante, granulomateuse, leucocytoclasique ;
  - présence et type des ANCA.

Tableau 1. Classement des vascularites

Vascularites primitives	**Vascularites secondaires**
Sous-classées selon calibre	Toutes de petit calibre
• Vaisseaux de gros calibre : – maladie de Horton (et maladie de Takayasu, très rare)	• Infection : – bactéries : endocardite, streptococcie, staphylococcie – virus : HBV, HCV, CMV, parvo-virus
• Vaisseaux de moyen (et petit) calibre : à périartérie noueuse = PAN (et maladie de Kawasaki, très rare)	• Médicaments : diverses
• Vaisseaux de petit calibre : – vascularites leucocytoclasiques cutanées, purpura rhumatoïde (< 21 ans) – et, très rares : granulomatose de Wegener, syndrome de Churg-Strauss, polyartérite microscopique	• Maladies systémiques : LED, Sjögren, Behcet, PR très évoluées • Cancers • Cryoglobuline(s)

Outils diagnostiques

A. PAN : périartérite noueuse

- Vascularite nécrosante des artères de moyen et parfois petit calibre.
- Prévalence 1/15 000.
- Femme 1/2 cas.
- Début : la cinquantaine.

1. MANIFESTATIONS HABITUELLEMENT AIGUËS

- Signes généraux (2/3 cas) : fièvre, amaigrissement.
- Douleurs articulaire, musculaire ou par neuropathie.
- Neuropathie (2/3 cas) : mononévrites multiples souvent déficitaires ; névraxe(rare et grave).
- Cutanées (1/2 cas) : purpura, bulle, nodule, ulcération, nécrose, livedo.
- Néphropathie vasculaire (1/3 cas), insuffisance rénale aiguë, HTA sévère (grave).
- Digestives (1/3 cas), ischémie, douleur abdominale, hémorragie, perforation (grave).
- Cardiaques (1/4 cas), insuffisance cardiaque par HTA ou cardiomyopatie (grave).
- Orchites (15 % des cas).
- **Biologie :** augmentation de la VS (9/10 cas), hyperleucocytose (1/2 cas).
- **Artériographie mésentérique et rénale** : microanévrismes (2/3 cas) très spécifiques. Peuvent se rompre ; contre-indiquent la biopsie rénale.

Outils diagnostiques

2. DIAGNOSTIC

- Affirmé par l'histologie : **biopsie musculaire**, nerfs, pièce opératoire, (peau = moins spécifique car vaisseaux de petit calibre).
- À défaut angiographie (microanévrismes).
- **Rechercher une infection par le virus de l'hépatite B** (10 %), plus rarement hépatite C et VIH, parvovirus.
- **Démarche diagnostique :**
  - rechercher chacun des signes cliniques ; s'assurer que rien d'autre ne les explique ;
  - rechercher chacun des signes biologiques ; s'assurer que rien d'autre ne les explique ;
  - faire biopsie, artério si biopsie négative ou impossible.

Tableau 2. Diagnostic de PAN

Au moins 3 critères parmi les 10 ci-dessous

Présentation classique	
1. Myalgies : diffuses des membres, spontanées ou à pression des mollets	5. Histologie positive : infiltrat poly/mononucléé dans paroi d'une artère de moyen calibre Sinon :
2. Mononévrite(s), déficit moteur	6. Artériographie positive : anévrisme(s) et/ou sténoses de rénales, mésentérique hépatique, splénique
3. Livedo reticularis = en mailles de filet, persistant couché	
4. Amaigrissement : perte > 4 kg depuis le début (donc au plus en 2-3 semaines)	
Signes de gravité (rein)	
6. HTA (diastolique ≥ 90) récente ≤ 3 semaines	7. Créatinémie ≥ 130 μMol/L (urée ≥ 7 mMol/L)
Inconstants mais évocateurs et importants pour traiter	
9. Sensibilité testiculaire	10. Biologie de l'hépatite B, Ag HBs, Ac anti-HBs

3. TRAITEMENT

- PAN due à VHB : corticothérapie brève, échanges plasmatiques, puis anti-viraux (IFNα, Lamividine).
- PAN sans VHB : corticothérapie : 1 mg/kg (urgence si neuropathie déficitaire ≤ 24 h) prolongée. Formes graves : bolus de corticoïde + Endoxan®.
- **Pronostic** : 80 % de survie à 5 ans.
- Figure sur la liste des ALD.

B. Affections proches de la PAN : 3 affections très rares

1. SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS : COMPLICATION BRUTALE CHEZ ASTHMATIQUE

- **Asthme** ancien, grave, cortisoné, compliqué (nez, sinus).
- Début inopiné d'une symptomatologie de PAN ± complète.
- Mais avec : **hyperéosinophilie** (constante), infiltrats labiles des poumons.
- Et atteinte histologique plus diffuse : inclut petits vaisseaux, et gagne les tissus : infiltrats à éosinophiles, granulomes.
- **Traitement :** corticoïde : longue rémission mais rechute.

2. POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE (PAM, *MPA*) : TRÈS DIFFÉRENTE

- Insuffisance rénale rapidement progressive, mais nue et (apparemment) sans cause.
- Biopsie rénale : glomérulonéphrite extra-capillaire sans dépôt d'Ig (pauci-immune).
- Et/ou hemorragie alvéolaire : hémoptysie, opacités alvéolaires, lavage alvéolaire : hématies.
- Et/ou fièvre, arthralgies, signes cutanés, ORL...
- pANCA (antimyélopéroxydase : MPO) constants, mais non spécifiques.
- Traitement : corticoïdes et Endoxan® (mais rechute).

3. GRANULOMATOSE DE WEGENER : VOIES AÉRIENNES SURTOUT

- Très rare, très grave, constamment mortelle, mais guérie par Endoxan®, mais pas par corticoïdes seuls.
- Révélée par ORL : sinusite à répétition, pus et sang ; érosions orales, perforations de sinus ou de la face, atteinte possible oreille, œil ; ou par de la toux, hémoptysie + nodules(s) pulmonaire(s) excavés ou non, glomérulonéphrite, plus tardive.
- Avec atteinte état général (en poussée).
- Diagnostic : cANCA (anti-protéinase 3 : PR 3) ± pANCA ; confirmé par histologie : biopsie ORL : granulome.
- Diagnostic différentiel : **POLYCHONDRITE ATROPHIANTE** :
  - auto-immunité anti-cartilage rarissime mais diagnostic différentiel de Wegener et modèle d'auto-immunité spécifique de tissu.

Tableau 3. Diagnostic de Polychondrite atrophiante (2 critères majeurs ou 1 critère majeur + 2 critères mineurs)

Critères majeurs	
1. Oreille (pavillons, mais pas les lobes)	3. Trachée (risque d'asphyxie) : Trachéomalacie
2. Nez (cartilages, pas les os)	ou larynx (voix changée)
Critères mineurs	
5. Baisse de l'audition	6. Œil : sclérite, épisclérite, uvéite, conjonctivite
7. Vertiges	8. Polyarthrite séronégative (mais dégâts cartilagineux)

- Confirmation : biopsie d'un cartilage atteint.
- À la longue : faciès de « boxeur » : nez écrasé, oreilles tombantes, œil rouge, voix rauque, dyspnée trachéale.
- Traitement par corticoïdes + bolus d'Endoxan®.

C. Purpura rhumatoïde

- Affection surtout pédiatrique. Mécanisme inconnu, mais dépôts d'IgA.

Tableau 3. Diagnostic de Purpura rhumatoïde

Affection surtout pédiatrique

Deux critères parmi les 4 suivants :

1. **Purpura vasculaire** donc palpable (9/10 cas)	2. **Début avant 21 ans** (2/3 cas)
Les 2 absents = 1 % des cas, donc chercher un autre diagnostic	
3. Douleur abdominale diffuse, diarrhée sanglante par ischémie	4. Histologie : polynucléaires dans paroi d'artérioles et veines
Chacun peut remplacer chacun des précédents	

III. AUTRES AFFECTIONS AUTO-IMMUNES (HORS PROGRAMME)

- Sclérodermie : voir chapitre 30, p. 282-286.

A. Dermatomyosite et polymyosite : deux types de myosites

- Deux maladies inflammatoires du muscle.
- Physiopathologie différente mais nombreux points communs.
- Prévalence : 5 à 10 pour 100 000, femme 2/3 cas. Début : vers la quarantaine.

1. SIGNES CLINIQUES COMMUNS AUX 2 TYPES

- Syndrome musculaire :
  - déficit moteur **constant** des racines (donc proximal) symétrique et souvent de la musculature axiale (nuque) ;
  - myalgies **inconstantes** ;
  - atteinte musculaire pharyngée (25 %) : **attention** : troubles de déglutition = fausses routes = risque vital = hospitalisation d'urgence en soins intensifs (voir aussi chapitre 11, p. 114) ;
  - EMG : tracé myogène, mais peut être seulement douteux ;
  - **biopsie musculaire : foyer de nécrose des fibres musculaires – foyer de régénération – infiltrat mononucléé.**
- Atteinte pulmonaires : de **mauvais pronostic** :
  - pneumopathie de déglutition due à l'atteinte pharyngée (10-20 %) ;
  - hypoventilation : atteinte des muscles respiratoires (5 %) ;
  - pneumopathie interstitielle diffuse (10 à 15 %) parfois inaugurale.
- Autres : arthralgies, myocardite rarement symptomatique.

Outils diagnostiques

2. SIGNES BIOLOGIQUES COMMUNS AUX 2 TYPES

- CPK (B30) élevées > 3 fois la normale ou très élevées > 100 fois la normale ; CPK de type musculaire.
- Antinucléaires : 1/2 cas : seuls spécifiques : anti-J01 (et autres anti-synthétases).
- Non spécifiques : PM-Scl, Ku, SSA, SSB, RNP.
- Attention : VS normale dans 4/10 cas.

3. DIAGNOSTIC : TABLEAU 4

- **Diagnostic de dermatomyosite** : au moins 5 critères, dont au moins 1 érythème, parmi les 11 suivants.
- **Diagnostic de polymyosite** : au moins 4 critères parmi les 8 premiers, **donc sans atteinte cutanée**.

Tableau 4

Quasi constants	
1. Déficit muscles des racines, pas dû à la douleur	2. CPK élevées (> 3 x norme) à très élevées (> 100 x norme)
Pas indispensables	
3. Douleurs des muscles spontanées ou à la pression	4. Histologie de myosite : fibres dégénérées, nécrosées et infiltrat inflammatoire
Très valables... si positifs	
5. EMG : tracé nettement myogène	6. Anti-J01 positifs
D'importance très secondaire	
7. Arthralgies, arthrites non destructrices	8. Syndrome inflammatoire, VS (CRP) élevée, fièvre
Dermatologie	
9. Érythème facial héliotrope	
10. Érythème face d'extension des coudes, genoux	
11. Érythème face d'extension des articulations des doigts	

- **Démarche diagnostique générale** :
  - déficit vraiment myogène : si doute : avis neurologique, EMG ;
  - CPK vraiment élevées, pas de signe d'autre collagénose.

  Donc : **biopsie musculaire en territoire déficitaire**.

4. FORMES CLINIQUES COMMUNES AUX 2 TYPES

- Paranéoplasique : cancer associé (voir dermatomyosite).
- Iatrogène : D Pénicillamine, Cimétidine.

Outils diagnostiques

- Chevauchements : voir p. 272 : 1/5 à 1/10 cas ; sclérodermie, Gougerot, lupus.
- Syndrome des anti-synthétases (anti-J01 et autres) : polymyosite hyperkératose fissuraire des mains, **pneumopathie interstitielle**, arthrites, Raynaud.

5. TRAITEMENT COMMUN AUX 2 TYPES

- Corticoïdes à fortes doses (1 mg/kg).
- Si échec : Méthotrexate ou Azathioprine si échec, puis ciclosporine.
- Si pneumopathie interstitielle : Endoxan®.
- Si difficultés au sevrage cortisonique : Ig IV.
- Prise en charge du déficit installé, voir SEP, p. 84-86.
- Figure sur la liste des ALD : affections neuromusculaires.

6. PARTICULARITÉS DES DERMATOMYOSITES (DITES AUSSI DERMATO-POLYMYOSITES)

- **Signes cutanés** peuvent précéder l'atteinte musculaire :
  - érythro-œdème photosensible (visage, décolleté) ;
  - érythème liliacé des paupières (voir figure 32, cahier couleur) ;
  - papule de Gottron (30 %), plaques érythémateuses ou violacées de la face d'extension des IPP et des MCP parfois des coudes et des genoux ;
  - signe de la manucure : érythème péri-unguéal douloureux à la pression.
- Enfant : calcinose sous-cutanée ou intra-musculaire ; vascularite avec nécrose cutanée.
- Association **au cancer** = fréquente : 1/4 cas (mais pas l'enfant ni dans les chevauchements) ; si quarantaine et plus : **toujours le chercher** : seins, utérus, ovaires, bronches, prostate, digestif... parfois curable.
- **Biologie** : CPK hautes, Anticorps anti-MI 1 ou MI 2 : Sp : > 0,9, mais Se < 0,1.
- **Histologie musculaire** : myolyse ischémique, atrophie périfasciculaire, micro-infarctus, infiltrat **périvasculaire** de lymphocytes TCD4.
- Physiopathologie : vascularite avec atteinte capillaire primitive puis ischémie et nécrose musculaire de mécanisme humoral (Ag-Ac donc lymphocytes B, TCD 4) et complément (C5 b-C9).

7. PARTICULARITÉS DES POLYMYOSITES

Même tableau sauf : **pas de signes cutanés**.

- Lésion musculaire par **infiltrat TCD 8** (et macrophages) à prédominance endomysiale et non périvasculaire.
- Myocytes exprimant fortement HLA I* (A, B, C).

---

* I, chiffre romain.

- Physiopathologie : atteinte primitive des fibres musculaires médiée par cytotoxicité cellulaire indépendante des anticorps.

B. Syndrome de Sharp (*Mixed Connective Tissue Disease, MCTD*) et syndromes de chevauchements (*Overlap syndromes*)

1. LE SYDROME DE SHARP, PROTOTYPE DES CHEVAUCHEMENTS

Tableau 5. Diagnostic de syndrome de Sharp

2 critères obligatoires	
1. Raynaud (capillaro +)	2. Anti-RNP ≥ 1/2 000
Et 2 des 3 suivants :	
3. Doigts boudinés	4. CPK élevées (ou autre preuve de myosite)
5. Synovite (une seule suffit)	

- **Rare**.
- Prudence : rechercher au début **et** au cours de l'évolution :
  - atteinte : poumon, rein, œsophage, peau, névraxe... ;
  - auto-anticorps caractéristiques de PR, LED, sclérodermie, polymyosite.
- Car :
  - possible(s) atteinte(s) viscérales dans le Sharp (même au début) ;
  - et surtout possible transformation tardive en PR, LED, sclérodermie...

2. AUTRES CHEVAUCHEMENTS

- **Connectivites successives** : maladie qui évolue pendant plusieurs années sous la forme d'une connectivite (en remplissant ses critères) et qui poursuit son évolution sous la forme d'une autre connectivite (en remplissant ses critères) ; très rare et de mauvais pronostic.
- **Chevauchement mineur** : maladie qui emprunte ses signes à deux (ou plus) connectivites distinctes mais ne remplit les critères d'aucune : on peut dire aussi **connectivites indifférenciée** ; c'était le cas du Sharp avant qu'il n'ait des critères validés.
- **Chevauchement majeur** : maladie qui remplit parfaitement les critères de deux connectivites distinctes ; rare, sévère.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- HACHULLA E., HATRON P.Y., « Détecter les maladies systémiques auto-immunes », coll. « Consulter, Prescrire », 2000, *Le Quotidien du Médecin*-Masson.

IV. AUTRES MALADIES SYSTÉMIQUES QUI PEUVENT IMITER UNE COLLAGÉNOSE

A. Maladie de Still (*Still's disease*)

Surtout pédiatrique, mais pas exceptionnelle chez (très) jeune adulte.

Tableau 6. Maladie de Still

Au moins 4 critères

La présentation classique	
1. Arthralgies depuis au moins 15 jours	2. Fièvre, à grands pics irréguliers ≥ 39 °C
3. Érythème fugace (sans prurit)	4. Neutrophilie ≥ 80 % avec leucocytose ≥ normale
Évocateurs dans le contexte	
5. Pharyngite (non infectieuse) actuelle ou récente	6. Férritine très haute mais aux dépends de sa fraction glycosylée (≤ 20 %)
7. Le critère mixte clinico-biologique	
Rash maculopapuleux et/ou leucocytose ≥ 10 000/mm^3	

Still : démarche diagnostique : du haut en bas :

1. Adolescent, adulte jeune	
2. Fièvre désarticulée	3. Polynucléose
4. Pas de cause infectieuse, pas d'effet des antibiotiques	
5. Rechercher l'éruption matin et soir : fugace et asymptomatique ; rechercher pharyngite inexpliquée (ou récente)	6. Ferritine extrêmement élevée : si > 4 000 nanog/mL = Still très probable
	6'. Fraction glycosylée (hors routine) ≤ 20 %
7. Évolution d'un seul tenant	
8. Guérison sous AINS	

Pour comparer, vérifier, compléter...

• MASSON, Ch., « Maladie Still de l'adulte », *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, « Appareil locomoteur », 14 210 A10.

Outils diagnostiques

B. Maladie de Behcet (*Behcet's disease*)

Pas rare, mais rarement systémique

Tableau 7. Maladie de Behcet

Aphtose + 2 critères

Aphtose buccale récidivante Au moins 3 crise d'aphtes en 1 année et **2 des 4 critères suivants**	
1. Aphtes génitaux (ou leurs cicatrices)	2. Ophtalmologie : uvéite, hyalite, vascularite (rétine)
3. Érythème noueux ou pseudo-acnée, pseudo-pustules, pseudo-folliculite	4. Test « pathergique » positif : coup d'aiguille (stérile) transépidermique : provoque pseudo-pustule en 24-48 h

- **Peut imiter une collagénose** (diagnostic différentiel) si lésion(s) viscérale(s) de Behcet « première(s) »* ; quoique secondaires (car trompeuses) pour son diagnostic.
- Motricité :
  - arthralgies, arthrites ;
  - atteinte système nerveux central.
- Vaisseaux :
  - occlusion, anévrisme (artère) ;
  - phlébite superficielle et/ou profonde.
- Abdomino-pelvien :
  - atteinte gastro-intestinale ;
  - épididymite.
- Imite d'autant mieux une collagénose qu'aphtes « négligés » et atteinte occulaire non rapprochée des autres.
- Donc rechercher l'aphtose récidivante devant tout tableau évoquant vascularite, LED, SAPL, MICI, SEP, sarcoïdose, maladie périodique.

* Atteinte première : celle qui inaugure et/ou domine le tableau clinique.

C. Maladie périodique (*Mediterranean fever*)

Pas rare dans population à risque, méconnue en pratique courante française.

Fiche mnémotechnique
Tableau 8. Diagnostic de maladie périodique

Terrain : jeune méditerranéen	
• Début avant 20 ans et autre(s) cas familial(aux)	• Origine : juive ashkénaze ou autres méditerranéens de l'Est
Évolution très particulière Prouvée par au moins 3 accès espacés par normalisations totales, même biologiques (inflammation) et spontanées	
Accès typiques	Accès « incomplets »
• Inattendus, incapacitants mais brefs : 12 à 72 h avec fièvre ≥ 38 °C, nue : ni infectieuse, ni cancéreuse, ni auto-immune	• Plus courts ou plus longs, et/ou avec fièvre < 38°, nue : ni infectieuse, ni cancéreuse, ni auto-immune
Signes viscéraux Varient d'un accès à l'autre	
1. Péritonite diffuse aseptique (abdomen, pseudo-chirurgical)	2. Antécédent de laparotomie ou appendicectomie « blanches »
3. Pleurésie unilatérale ou péricardite	4. Protéinurie ou hématurie intermittentes
5. Mono-arthrite (transitoire) de hanche, genou, cheville	6. Douleurs des membres inférieurs à l'effort
Deux tests essentiels	
1. Thérapeutiques : colchicine = guérit tant qu'on la prend	2. Génotypage (très spécialisé)

- **Complication majeure** : amylose SAA qui ne doit plus se voir aujourd'hui grâce à la colchicine.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- MASSON, Ch., « Rhumatismes intermittents », *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, « Appareil locomoteur », 14 210 A10.

D. Autres maladies

1. FIBROMYALGIE OU SYNDROME POLYALGIQUE IDIOPATHIQUE DIFFUS (SPID)

- La seconde cause de consultation en rhumatologie après l'arthrose.
- Femme : 9/10 cas, début vers 30/40 ans.

Signes : • Douleur pure sans **aucune** anomalie objective : examens clinique, biologique, radiologique	**Critères** : • Durée > 3 mois de douleurs spontanées et provoquées dans les 4 quadrants du corps
• Douleurs spontanées diffuses, moitiés droite et gauche, moitiés supérieure et inférieure du corps (« J'ai mal partout ») • Douleur provoquée **nette** à la pression du pouce (jusqu'à blanchiment de son ongle) de l'examinateur sur points électifs	• > 11/18 points positifs parmi 2 occipitaux, 2 sur transverse de C7, 2 trapéziens, 2 sur extrémité interne d'épine de l'omoplate, 2 du 2e cartilage costal, 2 sur épicondyles, 2 supéro-externes de la fesse, 2 au moyen fessier, 2 à la face interne du genou
• Et aussi : fatique, mauvais sommeil, tendances anxio-dépressives	• Biologie normale : VS, endocrinologie, CPK, pas d'auto-anticorps
Traitement : • Tricycliques : amitriptyline (Laroxyl®), le soir, inhibiteurs de recapture de sérotonine le matin • Physiothérapie (à chaud), soutien psychologique	**Mécanisme** : Anomalie de la perception de la douleur (seuil douloureux abaissé ?)

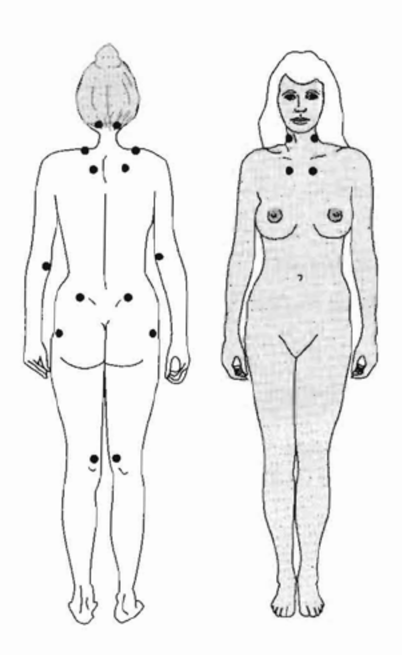


Figure 1. Points douloureux

2. FATIGUE CHRONIQUE

- Homme : 1/2 cas.
- Début brutal au décours d'un épisode viral : pseudo-grippal ; etc.
- Asthénie permanente et intense depuis plus de 3 mois ; elle va souvent jusqu'à l'invalidité.
- Douleurs diffuses proches du SPID.
- Mauvais sommeil, mauvais rendement intellectuel
- Aucun signe objectif **sauf** (inconstament) : adénopathies cervicales et/ou fébricule.
- Antécédents allergiques fréquents.
- **Mécanisme** : défaut de rétroaction négative cloturant une réponse immune anti-virale qui vient d'éliminer le virus ? De fait, ressemble aux effets secondaires des interférons utilisés en thérapeutique (p. 82).

3. MALADIE DE WHIPPLE

Très rare, très grave, mais curable.

• Polyarthrite non érosive et séronégative, atteinte axiale comme SPA, ganglions, purpura, pleurésie, encéphalopathie	• Hypoalbuminémie
• Stéatorrhée : peut manquer pendant les premières années = diagnostic très difficile à ce stade	• Biopsie de grêle : inclusions bactériennes : *Tropheryma Whippelii* PCR : en évaluation
• Atteinte de l'état général, fièvre, amaigrissement	• Guérison par Bactrim® prescrit pendant ± 1 an Aussi : test thérapeutique

4. MALADIE CŒLIAQUE : INTOLÉRANCE AU GLUTEN

(VOIR AUSSI p. 245)

Diagnostic pédiatrique ; début chez l'adule rare (et alors après 40 ans).

• Diarrhée chronique	• Anticorps anti-gliadine
• Polycarences : ostéomalacie, anémie, pseudo-insuffisance hépatique	• Anticorps anti-endomysium
• Parfois dermatite herpétiforme	• Biopsie duodéno-jéjunale, atrophie villositaire
Guérie par régime sans gluten : test diagnostique	

Parfois trompeuse chez l'adulte : douleurs des membres et du rachis (par ostéomalacie) prises pour un rhumatisme...

Pour comparer, vérifier, compléter...

- HACHULLA E., HATRON P.Y., « Détecter les maladies systémiques auto-immunes, coll. « Consulter, Prescrire », 2000, Le Quotidien du Médecin-Masson.
- SAUVEZIE B. *et al.*, « Syndrome de Gougerot-Sjögren », *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, « Appareil locomoteur », 14 245 F10.
- WECHSLER B., DUBOUTIN, « Maladie de Behcet », *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, « Appareil locomoteur », 14 206 B10.

Outils diagnostiques

CHAPITRE 29 ➤ SYNDROME DE RAYNAUD

RAYNAUD'S PHENOMENOM (FRENCH TRICOLOR)

Question 327
Troisième partie :
orientation diagnostique

B. Sauvezie, Clermont

CHANGEMENT DE COULEUR DES DOIGTS ÉVOLUANT PAR ACCÈS DÉCLENCHÉS PAR LE FROID

- Une **discoloration permanente** des doigts n'est pas un Raynaud.
- Soit **très ancien** (depuis l'adolescence) et NU (absence de toute autre anomalie) = particularité constitutionnelle et non pathologie (bien qu'appelé à tort maladie de Raynaud).
- Soit **récent** (quarantaine, cinquantaine), accompagné d'autres anomalies = Raynaud pathologique ; phénomène secondaire à diverses maladies et révélant souvent la plus grave (sclérodermie).
- Donc diagnostic positif de Raynaud facile mais diagnostic étiologique crucial et difficile (surveillance).

I. DIAGNOSTIC POSITIF

A. Interrogatoire

Raynaud rarement constaté pendant l'examen du malade donc :

- Interrogatoire méticuleux sans **suggérer de réponse :** « vos doigts changent-ils de couleur au froid ? » si le malade répond oui, « par quelles couleurs passent-ils ? ».
- *French tricolor* : classiquement phase blanche ischémique puis bleue cyanotique puis rouge de reperméabilisation, **mais peuvent être mal distinguées par le malade : exiger alors absolument au moins deux phases** : une phase blanche initiale à bords nets suivie d'une phase foncée, rouge violacée, ou bleue. Attention forme **Arlequin** (figure 34, cahier couleur) rare mais toujours pathologique = au même moment, présence de plages soit blanches soit foncées, en habit d'Arlequin (on dit aussi « Raynaud pie » comme la robe pie du cheval).

- **Âge de début** : si depuis l'adolescence probablement bénin, si vers la quarantaine : suspect.
- **Cas dans la famille** : si oui : argument (faible) pour la bénignité.
- **Circonstances déclenchantes** : froid ou plutôt exposition à l'air ou l'eau plus froids que la température ambiante ; Raynaud au stress : dans ce cas, il y a aussi chez le malade des crises au froid.
- **Extension** : Raynaud bénin toujours symétrique :
  - Raynaud asymétrique, limité à un ou quelques doigts : toujours secondaire (lésion artérielle ou canal carpien) ;
  - mais Raynaud de la sclérodermie, Raynaud iatrogène... eux aussi symétriques ! ;
  - extension possible aux orteils, pointe du nez, même langue : ce dernier cas toujours pathologique, les autres très suspects.
- Antécédents de nécrose ischémique de la pulpe d'un ou plusieurs doigts : Raynaud nécrotique = toujours pathologique.
- **Prise de médicaments ou de toxiques** :
  - anti-migraineux, anti-hypertenseurs : **attention** bêta-bloquants + cycline = risque de Raynaud nécrotique ; coronarodilatateurs, sympathomimétiques ;
  - tabac +++ : Raynaud artériel ;
  - industrie des plastiques : chlorure de polyvinyle ;
  - engins vibrants (pseudo-Raynaud).

Outils diagnostiques

B. Examen des mains hors crise

S'il n'est pas normal = Raynaud pathologique.

- Cicatrice d'une ou plusieurs pulpes des doigts en morsure de rat (*rat bite*).
- Télangiectasie des paumes en tête d'épingle, nombreuses : CREST, plus grosses et pentagonales : sclérodermie, les chercher aussi à la face, aux lèvres.
- Sclérose et/ou œdème des doigts = Raynaud jamais bénin.
- Pouls : asymétrie aux membres supérieurs = athérome, Takayasu (exceptionnel). ne pas oublier les pouls des MI (athéromatose).
- Canal carpein : parfois bilatéral.

C. Examen général

- Sclérose ou œdème de la face estompant les rides, pli radié autour de la bouche = sclérodermie.
- Poumon : si crépitants des bases rechercher une sclérodermie.
- **Rhumatisme, lésion viscérale d'accompagnement :** Raynaud jamais bénin (ou presque...).

D. Capillaroscopie : systématique dans bilan initial

- Toujours normale même après des décennies d'évolution dans le Raynaud bénin.
- Si raréfaction des anses capillaires, dilatation (surtout de l'anse veineuse), œdème interstitiel = sclérodermie systémique ou Crest.
- Si douteux : raréfaction capillaire, arborescence en feuilles de fougère, œdème : Raynaud suspect = chercher d'autres collagénoses.

E. Biologie

- Antinucléaires : si positifs = Raynaud jamais bénin (moins de 5 % d'exception).
- Typage des antinucléaires :
  - si anti-centromère = sclérodermie type CREST ;
  - si anti-SCL 70, ou antinucléolaire à fort titre = sclérodermie systémique ;
  - si autres spécificités (voir p. 256-257) = collagénose, en particulier lupus.
- Si VS augmentée, soit Raynaud suspect soit coïncidence à élucider : maladie intercurrente.
- Recherche de cryoglobuline : bien qu'elle précipite au froid comme sont nom l'indique, le Raynaud manque dans 2/3 cas de cryoglobuline et il y a de meilleurs signes (voir p. 137 et 236).

II. CAS SPÉCIAUX

- Raynaud asymétrique (et souvent pouls asymétriques) : écho-doppler pour obstruction artérielle : artère de toutes tailles : gros troncs axillaires (compression = syndrome du défilé) jusqu'à artère collatérale des doigts (athérome).
- Rechercher toujours un **canal carpien** : douleurs dans le territoire médian, déficit de la pince pouce-index, échographie du canal carpien (œdème du nerf médian), électromyogramme.

III. PRISE EN CHARGE

- Éviter toute exposition au froid, se couvrir le corps y compris la tête et le front.
- Si Raynaud invalidant et/ou nécrotique : bloqueurs des canaux calciques : Diltiazem (Tildiem®) avec contraception.
- Si nécrose menaçante ou récente : perfusion d'Ilomédine® (en hospitalisation, sous monitoring).
- Aménagement professionnel, surveillance, changement de climat...
- Association (pas rare) Raynaud – migraine : traitement délicat : avis spécialisé pour ajuster le traitement de la migraine.

Tableau 1. Conduite à tenir devant un syndrome de Raynaud

	I. Bilan	
Interrogatoire	Prise médicamenteuse	Bétabloquant, dérivés ergotés, sympathomimétiques
	Toxique	Tabac, drogue (Lsd)
	Profession	Vibrations, microtraumatismes, chlorure de vinyle, silice
Examen clinique	Pouls aboli	Artériopathie, athérome, embolie, Takayasu
	Ischémie digitale +/– nécrose	Raynaud secondaire
	Peau : sclérodactyle	Sclérodermie
Peau : cicatrice rétractée	Sclérodermie	
	Maigreur	Anorexie mentale
Thorax	Fibrose	Sclérodermie
	Côte cervicale	Syndrome des scalènes
Radiographie des mains	Calcinose	Sclérodermie
	Ostéolyse	Sclérodermie, vinyle
Facteurs anti-nucléaires ($\geq$ 1/100)	Si positif, bilan à compléter	CONNECTIVITÉ
	Test de Farr	Lupus
	Sm	Lupus
	Anticentromère, anti-Sc 70	Sclérodermie
	SSA, SSB	Sjögren
	RNP	Syndrome de Sharp
	II. Étiologies des phénomènes de Raynaud secondaires	
Collagénoses	Sclérodermie, lupus	Hyperviscosité : Hémopathies, cancer, dysglobulinémies
Artériopathies	Buerger, artérite tabagique, athérosclérose, profession	Toxiques : Bétabloquants, ergot, sympathomimétiques a, vinyle, bléomycine
Embolies	Cardiopathie, endocardite, athérome, syndrome des scalènes	Divers : Syndrome malin infectieux
	III. Pièges à éviter	
Interroger spécifiquement	Prise de bétabloquants oculaires, prise de sympathomimétiques nasaux	
Unilatéral = rechercher une cause locale	Artériopathie, côte cervicale, anévrisme	
Examiner les doigts attentivement	Une nécrose, même petite, ou une ischémie digitale permanente éliminent le diagnostic de phénomène de Raynaud idiopathique	
Examiner les pieds	On peut découvrir une artériopathie	
Peser le patient	Anorexie mentale	
Homme = rechercher une artérite digitale tabagique	Faire une pléthysmographie digitale. P. humérale – P. digitale $>$ 400 mm Hg = artérite	

Nous remercions le Collège des enseignants de médecine vasculaire de nous avoir permi de reproduire les 3 éléments de ce tableau.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- Collège des enseignants de Médecine vasculaire, *Le VALMI*, 2M2, Montmorency, 2003.

CHAPITRE 30 ➤ SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE

SYSTEMIC SCLEROSIS (SS)

(ATTENTION : EN ANGLAIS *MULTIPLE SCLEROSIS* EST LA SEP)

Question 327
Troisième partie.
Orientation diagnostique

J.-J. Dubost, B. Sauvezie, Clermont ;
lecteur référent : J. Cabane, Paris-Saint-Antoine

En fait deux entités clinico-biologiques distinctes et toutes deux très sournoises : **CREST syndrome**, forme dite « **limitée** » dans son évolution mais diffusant à la longue aux viscères (attention : forme dite « **localisée** » = purement dermatologique locale) et **sclérodermie diffuse.**

- Prévalence des 2 ensemble : 30/100 000 ; prédominance féminine ; âge de début : 30 à 50 ans.
- Évolution sur plusieurs années, peu ou pas inflammatoire.
- Mais complications viscérales ; installation à bas bruit de HTAP : donc surveillance systématique attentive, car nouveaux traitements prometteurs.
- Peau : évolution désespérante vers sclérose et troubles trophiques très gênants dans sclérodermie diffuse : pas de traitement curatif, mais nombreux traitements palliatifs.
- **Syndrome de Raynaud** : quasi constant et premier dans les 2 formes :
  - constant (sensibilité > 0, 95), si absent, chercher un autre diagnostic ;
  - premier : précède les signes cutanés et viscéraux de plusieurs mois ou années ;
  - type : Raynaud secondaire : voir chapitre 29, p. 279-282.
- Faire recherche d'**anticorps antinucléaires** (avec anti-centromère que le biologiste détecte d'emblée s'il travaille sur HEp2), voir p. 244, chapitre 27.
- Et **capillaroscopie** (sertissure des ongles) : mégacapillaires typiques et précoces Se : 0, 90, Sp : 0,90.

I. PARTICULARITÉS DE LA FORME LIMITÉE (DITE CREST)

Jadis appelée CREST ; en fait très souvent incomplet = télangiectasies, Raynaud, anti-centromère (mnémotechnique : **TRAC**).

Historiquement :

C : calcinose sous cutanée surtout aux doigts (radiographie des mains) inconstante, tardive ;

R : Raynaud **toujours,** parfois très ancien ;

E : atteinte œsophagienne (*esophagus*), souvent asymptomatique sinon reflux gastro-œsophagien (diminution du peristaltisme et du tonus du sphincter inférieur) ;

S : sclérodactylie : inconstante, infiltration scléreuse des doigts parfois précédée d'un aspect boudiné ;

T : télangectasies (petites taches rouges qui s'effacent à la pression) des paumes : constantes, nombreuses, bilatérales ; du visage (lèvre inférieure) (figure 25, cahier couleur).

- **Anticorps anticentromères : toujours (95 %)** présents et **dés le début** ; **jamais** associés à anti-Scl70 donc mutuellement exclusifs.

Évolution

Sournoise, CREST souvent négligé par le patient voire par son médecin (d'autant que survie de 95 % à 10 ans) mais :

- Possible ischémie digitale : un doigt reste blanc et froid des heures (≠ crises de Raynaud) = ischémie aiguë, donc hospitalisation d'urgence pour tenter d'éviter nécrose, gangrène voire amputation.
- Hypertension artérielle pulmonaire **(HTAP)** dans 1/8 cas asymptomatique au début mais d'évolution spontanée fatale (tueur silencieux) donc à rechercher systématiquement par écho-doppler cardiaque annuel ; traitements en évaluation.
- **Autre forme limitée** : sclérose cutanée symétrique des extrémités et de la face respectant le tronc : pas de trouble de pigmentation ; Raynaud parfois absent.

II. PARTICULARITÉS DE LA SCLÉRODERMIE DIFFUSE

- **Raynaud** souvent compliqué de troubles trophiques (voir ci-avant).
- **Mains** : classiquement œdème (doigts boudinés) puis, plusieurs mois plus tard, sclérose cutanée très lentement progressive (plusieurs années ou dizaines d'années) remonte peu à peu au-dessus des carpes puis aux avant-bras ; parfois résorption de phalanges distales (figure 36, cahier couleur).
- **Visage** : œdème puis sclérose cireuse effaçant les rides (sauf plis radiés péribuccaux), effilant le nez, limitant l'ouverture de la bouche,

rétractant le frein de la langue ; extension possible au décolleté ; troubles de la pigmentation (figure 37, cahier couleur).

- **Tronc** : plaques indurées larges ou très larges (cuirasse) que l'on palpe mieux qu'on ne les voit.
- **Atteintes viscérales : LE PRONOSTIC VITAL EN DÉPEND :**
  - **pulmonaire** : pneumopathie interstitielle, asymptomatique pendant ses premières années, donc examens systématiques : suspectée sur **crépitants des bases** et révélée par diminution de diffusion alvéolo-capillaire du CO (**DLCO**) à mesurer au moins une fois par an ; à authentifier par scanner en coupes minces plus sensible que les radios. Évolution possible : fibrose et insuffisance respiratoire progressive, irréversible, décès (voir aussi chapitre 8, p. 87-88) ;
  - **cardiaque** : cardiomyopathie sclérodermique secondaire à la micro-angiopathie (scintigraphie myocardique de perfusion) ; aussi péricardite ;
  - **rénale aiguë** : forme diffuse très évolutive, parfois avec péricardite ; crise rénale sclérodermique **suraiguë** et dramatique : insuffisance rénale rapidement progressive, HTA maligne (encéphalopathie, insuffisance cardiaque, hémolyse avec schizocytes) jadis mortelle mais curable par inhibiteurs d'enzyme de conversion d'angiotensine ; **chronique** : très rare glomérulonéphrite ;
  - **œsophage** : précoce et fréquente : 9/10 cas, mais pauci symptomatique et pourtant à traiter donc : fibroscopie, radio-manométrie qu'il y ait ou non des signes cliniques car reflux gastro-œsophagien → œsophagite → endobrachyœsophage ;
  - **digestive** : estomac ; intestins = tardifs : épisode pseudo-occlusif, pullulation microbienne, mal-absorption, constipation ;
  - **autres** : syndrome des Sjögren, atteintes articulaire, musculaire, neuro-psychique, vésico-génitale ; association à thyroïdite ou hépatite (auto-immunes).

Outils diagnostiques

Biologie

- Anti-Scl 70 (topo-isomérase I) très spécifique : 0,95, mais inconstant, et **jamais associé à anti-centromères :** mutuellement exclusifs.
- Anti-nucléolaires (ARN polymérase I) évocateurs mais non spécifiques ; antinucléaires : fréquents (9/10 cas) mais aspécifiques.

III. TRAITEMENT

- Chacune des atteintes sclérodermiques a son traitement propre.
- Raynaud : voir p. 280 ; au moins inhibiteurs calciques ; Lomédine® si forme grave avec complication.
- Reflux gastro-œsophagien : inhibiteur de la pompe à protons.
- HTA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine = IEC.

- HTAP : prostacycline - Bosantan® (inhibiteur du récepteur de l'endothéline).
- Peu d'indications de corticothérapie systémique (aurait même un rôle aggravant), réserver à atteinte pulmonaire et avec ou sans Endoxan® et aux autres atteintes graves inflammatoires.
- Peau : traitement symptomatique ; prévention des troubles trophiques Cas du Trolovol® : traitement de fond classique : efficacité non prouvée ; mêmes doses et surveillance que dans PR (voir p. 32, 33).
- Kinésithérapie, ergothérapie, soutien psychologique.
- Figure sur la liste des ALD.
- Maladie professionnelle si travail avec silice.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- BLETRY O., « Sclérodermie systémique », in BLETRY O., KAHN J.E., SOMOGYI A., coll. « Abrégés : modules transversaux », Masson, 2002.

CHAPITRE 31 ➤ SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE (SPA)

APPELÉE AUSSI PELVISPONDYLITE RHUMATISMALE

ANKYLOSING SPONDYLITIS (AS)

Question 282
Deuxième partie.
Maladies et grands syndromes

J.-J. Dubost, B. Sauvezie, Clermont ;
Lecteur Référent : D. Wendling, Besançon

Pour entraînement sur dossiers : fiche mnémotechnique, inspirée d'Amor et d'ESSG

Diagnostic de SPA chez un malade symptomatique : si ≥ 5 points = SPA très probable

Attention : critères seulement mnémotechniques

DÉBUT PELVI-RACHIDIEN	DÉBUT MEMBRES INFÉRIEURS
Effet immédiat (< 24 h) des AINS : 2 pts validés si effet sur un des 2 suivants	2 pts : Oligoarthrite asymétrique des MI
Rachialgies inflammatoires : 2 pts	2 pts : Orteil en saucisse
Fessalgies à bascule : 1 pt	2 pts : Talagies

2 pts : Antécédents familiaux

3 pts : Sacroiliite radiologique

3 pts : Présence de HLA B27

- SPA « secondaire » : critère HLA remplaçable par au moins un des suivants, donc 3 pts pour un ou plusieurs de : psoriasis, entéropathie inflammatoire, balanite, qu'ils soient passés ou présents.
- Voir aussi Arthrites réactionnelles à la fin du chapitre.

Attention : critères de Rome ou de New York = tardifs et pour forme axiale seule.

I. DIAGNOSTIC

- Surtout l'homme : SPA symptomatique = 1/500 Français et 1/5 000 Françaises :
  - SPA féminine : pauci ou asymptomatique et/ou atypique donc méconnue ;
  - donc pour un même tableau évocateur : SPA plus probable chez un homme.
- **Début** : de 20 ans à la quarantaine ; possible avant mais s'annonce sévère.
- Deux présentations (et des formes mixtes, d'emblée ou en cours d'évolution) :
  - **axiale** : pelvi-spondylienne, la plus classique d'où le nom de pelvis-pondylite maintenant synonyme de SPA et d'ailleurs nom à préférer puisqu'on prévient désormais l'ankylose : la spondylarthrite n'est plus ankylosante ;
  - **périphérique** : oligo-arthrite des membres inférieurs qui pose les problèmes diagnostiques les plus transversaux.
- Toutes deux appartiennent à un ensemble de rhumatismes (les spondylarthropathies) liés à HLA B27, avec notamment les arthrites réactionnelles qui peuvent d'ailleurs inaugurer une SPA.

II. PRÉSENTATION AXIALE

1. DÉBUT

- Avant 45 ans de :
  - **douleurs** lombaires évoluant en poussées séparées par des mois et des années de bonne santé ;
  - poussées à début progressif > 3 jours et de durée > 3 semaines (critère > 3 mois) ;
  - de caractère inflammatoire typique : renforcement matinal, mieux après activités ;
  - **raideur** matinale du rachis.

2. EXAMEN PAUVRE

- Horaires de consultation souvent trop tardifs pour les signes matinaux : donc signes discrets ou absents = raideur lombaire (mesure par signe de Schober) mais jamais d'attitude antalgique, douleur(s) fessière(s) mais jamais de radiculalgie vraie.
- Toujours rechercher une limitation de la hanche, à redouter surtout avant la trentaine : très redoutable coxite de la SPA = repos immédiat, imagerie et, si confirmée, synoviorthèse à la première place disponible.
- **Douleur provoquée sacro-iliaque** : mobilisation et/ou pression ; latéralisation variable d'une poussée à l'autre.
- Douleur provoquée sterno-costale ou costo-vértébrale ainsi qu'acromio ou sterno-claviculaire.

- Mesure de l'ampliation thoracique : sera peu à peu limitée par l'atteinte costo-vértébrale, donc index de suivi.
- Cervicalgies ; parfois inaugurales (femme).
- Surtout :
  - rechercher par interrogatoire dirigé des poussées plus anciennes de SPA : négligées, oubliées ou mal étiquettées, mais diagnostic rétrospectif facilité par l'évolution en poussées très espacées, elles peuvent avoir été périphériques ; elles peuvent avoir laissé une insuffisance aortique ;
  - rechercher aussi : PSORIASIS, entéropathie inflammatoire, uvéite, arthrites réactionnelles actuels et (très) anciens ;
  - rechercher les mêmes antécédents (surtout une SPA) chez les parents au 1er et 2e degrés.

3. À FAIRE

- Demander **radios face et profil** de colonne lombaire, centrées sur disque L4-L5, et de disque L5-S1 ; bassin de face + 2 hanches de profil.
- Vérifier l'absence de toute autre explication aux douleurs.
- Examiner avec attention les sacro-iliaques sur L5-S1 de face :
  - **sacro-iliite** : bilatéralité = signe essentiel de l'origine rhumatismale (sacro-iliite infectieuse = unilatérale) mais asymétrie possible au début de SPA : rechercher une atteinte mineure du côté qui paraît encore respecté, et par tous moyens : scanner, IRM (mais c'est leur seule indication car la « sacro-iliite critère » doit être visible en radio standard) ;
  - aspect radiologique : au début = pseudo-élargissement de l'interligne par déminéralisation inflammatoire des berges puis encoches et condensation d'une ou deux berges ; enfin fusion, donc disparition de tout l'interligne, dans un bloc ilio-sacré ostéo-condensé ; Attention : toujours faire ces radios : souvent lésions plus importantes, donc plus anciennes, qu'attendu sur date de début (évolution préclinique ? Poussées anciennes oubliées ou confondues avec lombalgies mécaniques ?) ;
  - syndesmophytes : pont osseux fin mais étendu de l'angle inférieur droit ou gauche d'une vertèbre à l'angle supérieur correspondant de la suivante (donc en forme de ( ) et évolution vers soudure vertébrale mais de plus en plus rares.

4. HLA B27 (B400, mais c'est fait à vie...)

- À faire si doute persistant : Se : 0,90, Sp : 0,90 donc une probabilité de SPA à 50 % avant le test passe à 90 % si HLA B27 est présent.
- **VS et CRP :** peu fiables dans SPA : peu ou pas élevées dans 1/10 cas en pleine poussée ; mais SPA plus sévère si VS accélérée.
- **Auto-anticorps** : **jamais positifs**, sinon chercher autre chose ; inutiles dans forme axiale, à demander si doute devant forme périphérique.

Outils diagnostiques

5. ÉVOLUTION

- Si poussées longues et nombreuses : extension à tout le rachis, cyphose dorso-lombaire irréductible (ankylose) ; blocage de la cage thoracique et diminution de capacité respiratoire.

III. PRÉSENTATION PÉRIPHÉRIQUE

- **Oligo-arthrite des membres inférieurs** :
  - ou succession de poussées de mono-arthrites diversement localisées sur plusieurs mois ou années ;
  - asymétrique ;
  - surtout genou et cheville.

  Avec **talalgies** (en fait enthésopathie : inflammation des insertions de l'Achille et de l'aponévrose plantaire) ; enthésopathies possibles ailleurs : bassin, genou ; même mécanisme pour l'atteinte vertébrale.

  Si atteinte **d'orteil**, doigt et/ou membre supérieur : plutôt SPA secondaire.

  Rechercher d'autres localisations, des antécédents personnels et familiaux comme p. 287-288.
- **Radios** des articulations douloureuses **ET toujours des sacro-iliaques** (donc rachis lombaire comme p. 288) même s'il n'y a jamais eu de rachialgies.
- **Biologie** : toujours sauf si sacro-iliite typique :
  - HLA B27 systématique : **si négatif doutez** du diagnostic de SPA ;
  - **auto-anticorps : si positifs doutez** du diagnostic de SPA ; spécialement si facteur rhumatoïde positif : pensez à PR.
- Évolution : si poussées longues et nombreuses : destruction des cartilages porteurs (hanche, genou) mais pas des extrémités.

IV. LE PROBLÈME DES SPONDYLARTHROPATHIES

- Regroupent 6 formes :
  - spondylarthrite ankylosante ;
  - rhumatisme psoriasique (chapitre 13, p. 121-123) ;
  - rhumatisme des MICI (chapitre 14, p. 124-127) ;
  - arthrites réactionnelles (Reactive Arthritis) ;
  - spondylarthropathies indéterminées ;
  - s'en rapprochent : uvéite antérieure aiguë et Sapho.
- Attention : continuité et variété :
  - en commun : atteinte de l'enthèse et terrain génétique (HLA B27 et autres gènes) ;
  - mais passage d'une forme à l'autre au cours de l'évolution chez un même malade et/ou au cours de l'héritage familial.

Attention : les rhumatologues du jury préféreront le concept de spondylarthropathies à celui, réducteur, de SPA.

A. Arthrites réactionnelles

- **Épisode infectieux** :
  - urétrite ou diarrhée transitoires 1 à 4 semaines avant les arthrites ;
  - donc toujours le rechercher par principe devant tout rhumatisme inflammatoire débutant.
- **Début brutal** voire **fébrile** de :
  - oligoarthrite asymétrique : genou, cheville, pieds (orteil « en saucisse »).
- **Atteinte axiale** et/ou **enthèsopathies** possibles, de type SPA débutante.
- **Autres** :
  - conjonctivite (bénigne), uvéite : à traiter ;
  - érosions muqueuses : gland, col utérin, bouche ;
  - palmoplantaire : pustules aseptiques ou kératodermie ;
  - érythème noueux : 1/5 cas post-diarrhéiques.
- **Bactériologie** : recherche de *Chlamydia Trachomatis* (frottis urétral ou cervical) si positive, traiter.
- **Biologie** :
  - forte inflammation **générale** et **locale** : liquide synovial pseudo-purulent mais **constamment aseptique** ;
  - présence d'**HLA B27** : 7/10 cas ;
  - jamais d'auto-anti-corps.
- Formes cliniques :
  - forme historique : oculo-uréthro-synoviale dite **syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (FLR)**, devenu rare ;
  - forme sévère : sujet HIV positif.
- Évolution :
  - guérison définitive en 1-6 mois ;
  - sinon, rechutes identiques espacées ou passage à la chronicité type SPA, surtout si sujet B27+.

B. Spondylarthropathies diverses

- SAPHO :
  - syndrome acné, pustulose (palmo-plantaire) hyperostose et ostéite ;
  - avec arthrites : 1/3 cas est un mode d'entrée dans SPA.
- Spondylarthrite « indifférenciée » :
  - atteinte périphérique de type SPA sans (encore ?) atteinte axiale considérée ici comme SPA de présentation périphérique (p. 289).

V. PRISE EN CHARGE DE LA SPONDYLARTHRITE : PRINCIPES

1. REPOS EN POUSSÉE

2. FORME PELVI-RACHIDIENNE

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, voir chapitre 2, p. 26) en poussée, poursuivis 2 à 3 semaines après sa guérison :
  - en cas de résultat insuffisant, **changer** d'AINS ; si toujours insuffisant, escalade des AINS : exemple : anti-Cox2, si échec → AINS classiques, si échec → Indométhacine ; si échec → Phénylbutazone, mais attention : indiquée uniquement pour les atteintes pelvi-rachidiennes et **dangereux** : agranulocytose (cas mortels !), ulcère gastrique ; risques augmentant avec l'âge : ne pas employer après 60 ans ; laisser prescrire un praticien très entraîné.
- « Protecteurs » gastriques : inhibiteur de la pompe à protons : les associer au moindre doute, car l'escalade des AINS est aussi une escalade du risque gastrique.
- Si poussées gênantes (fréquentes et/ou longues et/ou sévères), **et** si échec d'au moins 2 AINS : anti-TNFα (voir chapitre 2, p. 34) ; efficaces sur localisations pelvi-rachidiennes **et** périphériques ; encore plus actifs que dans la PR : préviendraient (même feraient régresser ! ?) des déformations rachidiennes. Surveillance, effets secondaires comme dans la PR.
- Prévention des déformations du rachis, correction des attitudes à risque (dos courbé au lit ou dans la journée) : dormir à plat, ergothérapie, kinésithérapie. Si malgré tout, progression de la cyphose : corset.
- Aussi : rééducation respiratoire, soutien psychologique.

Outils diagnostiques

3. FORMES PÉRIPHÉRIQUES

- Si monoarthrite ou oligoarthrite d'articulations accessibles : infiltrations, synoviorthèses ; +/– AINS.
- Atteinte polyarticulaire ou échec du traitement local : AINS comme ci-dessus (mais **pas** la phényl-butazone).
- Si AINS insuffisants = ajouter traitement de fond ; escalade : sulfasalazine (Salazopyrine®, comme dans PR) ; si échec → Méthotrexate (comme dans PR) ; si échec → anti-TNFα (comme dans PR).
- Forme « intermédiaire » (autant pelvi-rachidienne que périphérique) ou forme à poussées fréquentes mais peu invalidantes : AINS en continu ; dose forte en poussée, puis lentement diminuée jusqu'à la dose minimale suffisante.

4. PLACE DES CORTICOÏDES

- Voie locale : autant que nécessaire dans articulation (et même enthèse) accessible.
- Voie orale : forme périphérique en poussée sévère ; **pas** dans la forme pelvi-rachidienne (inefficaces).

5. LA SPA EST SUR LA LISTE DES ALD

VI. PHYSIOPATHOLOGIE : CAUSE INCONNUE, MAIS...

- Inflammation des enthèses caractéristique ; base génétique HLA B27 qui joue un rôle direct ; rats transgéniques (B27 + béta-2-microglobuline humains) atteints de rhumatisme, de troubles intestinaux et cutanés.

Pour comparer, vérifier, compléter...

- COFER (collège français des enseignants de rhumatologie), « Les spondylarthropaties », in *Rhumatologie*, coll. « Abrégés », Masson, Paris, 2002.
- WENDLING D., « Spondylarthrite ankylosante», in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, « Appareil locomoteur », 14 230 A10.

◆ Avertissement ◆

Ce livre est une œuvre collective, issue d'un constat et d'une nécessité.

Il est destiné à la **finalisation** de la préparation à l'épreuve de dossiers de l'examen classant, et spécialement à l'entraînement sur cas réels. Plutôt qu'un cours magistral, il se veut un « *road-book* » de la démarche diagnostique.

Priorité a été donnée au **réalisme**, à la **transversalité** et à la **hiérarchisation des signes**, car ce sont les trois thèmes majeurs de la réforme.

Les pathologies multi-systémiques, transversales par nature, sont abordées en premier et développées davantage. Quand ils existent, les critères dits « de classement » figurent en tête de chaque chapitre. Malgré leurs insuffisances, ils réunissent sans conteste les meilleurs signes de chaque maladie. Les apprendre par cœur est un bon investissement.

Les allergies frappent 20 % des Français. Elles devraient donc apparaître peu ou prou dans un dossier sur cinq, quel que soit le problème clinique central.

La troisième partie réunit des moyens diagnostiques d'usage général. Elle explique notamment l'utilisation des fréquences et des probabilités. En effet, pour chaque pathologie, elles ont été chiffrées aussi souvent que possible. Une quantification même approximative limite les erreurs de hiérarchisation des signes*. À l'examen classant, il est peu probable que ces données quantifiées soient toutes demandées. Elles sont cependant à connaître au moins approximativement pour mieux hiérarchiser les signes de l'observation. Sauf demande expresse dans les questions du dossier, il est sans doute préférable, après les avoir ainsi utilisées, de ne faire figurer dans la copie que des appréciations qualitatives, plus facilement consensuelles. Ne seront pas reportées non plus les **formules mnémotechniques** (signalées).

Enfin, la copie d'examen doit être rédigée en bon français. Le style télégraphique de cet ouvrage serait donc sanctionné.

Attention : mettez-vous à jour sur les examens cotés en B et sur la valeur du B (0,27 € au 30.04.2004). Calcul rapide : B40 $\simeq$ 40/4 + 10 % = 10 + 1 = 11€.

Les auteurs sont très reconnaissants aux lecteurs référents. Ces enseignants, dont l'expérience et la compétence sont reconnues par tous, ont accepté de vérifier que le contenu global, ou le contenu d'un chapitre particulier, correspond bien, pour l'essentiel, aux données actuelles de la science.

Réunion préparatoire des auteurs : le 8 août 2003

* Bryant D.B., Norman G.R., « Expression of Probability : words and numbers », *N. Eng. J. Med.*, 1980, Letter, 302 (7) : 411.



Figure 35. Sclérodermie limitée (dite aussi CREST) : multiples télangiectasies palmaires) ; pas de sclérose cutanée ni d'œdème



Figure 36. Sclérodermie diffuse : mains à peau indurée, tendue, empêchant l'extension complète des doigts ; séquelles trophiques des pulpes.

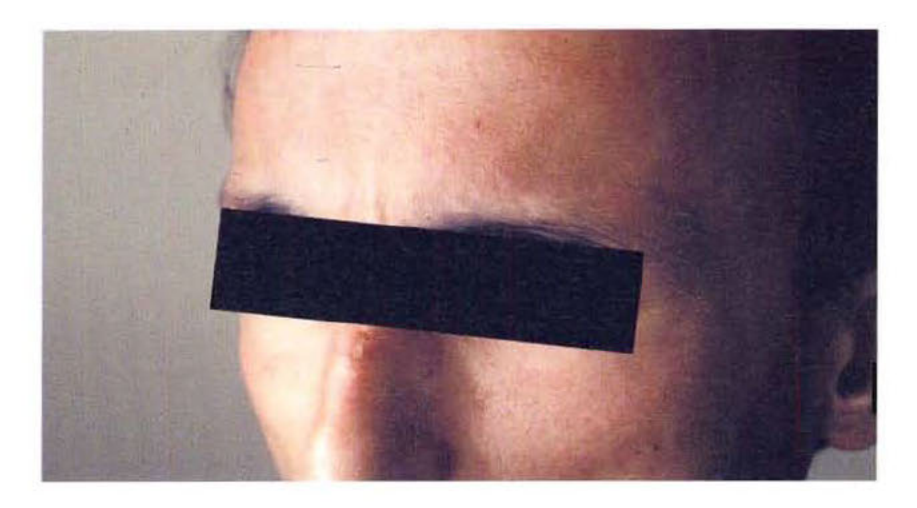


Figure 37. Sclérodermie diffuse : visage à peau tendue, indurée ; rides effacées, ulcération sur l'arête du nez.



Photo : Pr P. Souteyrand, Clermont

Figure 32. Maladie auto-immune : dermato-polymyosite : érythème « lila » (dit aussi « héliotrope ») des paupières. Comparer à figure 4.



Photo : Pr P. Souteyrand, Clermont

Figure 33. Diagnostics différentiels des maladies auto-immunes : maladie de Behcet : aphte cutané.



Photo : Dr Pochon-Royat





Photo : Dr Pochon-Royat

Figure 34. Syndrome de Raynaud.

Au centre : forme « arlequin » : concomitance de la phase ischémique (blanche) asphysique (bleue) et de la phase érythémateuse (rouge).

À gauche : capillaroscopie subnormale (PR), anses capillaires nombreuses et fines.

À droite : capillaroscopie typique de sclérodermie : au début : anses dilatées, surtout le capillaire veineux et encore raréfiées.

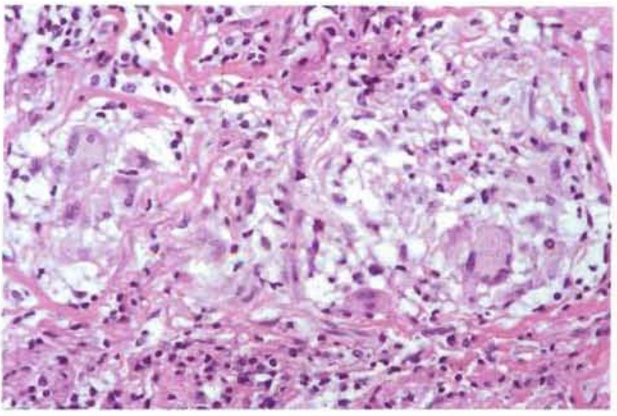


Photo : Pr J.-L. Kémény, Clermont

Figure 27. Inflammation chronique spécifique : granulome sarcoïdosique : amas arrondis plus clairs faits de cellules épithélioïdes ; quelques cellules géantes (flèche) mais **pas de nécrose**.

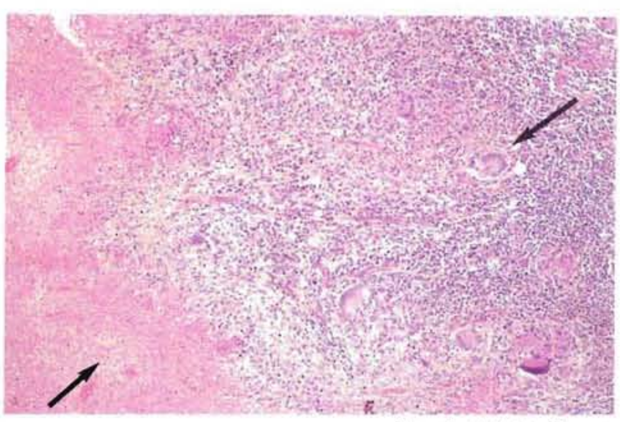


Photo : Pr J.-L. Kémény, Clermont

Figure 28. Inflammation chronique spécifique : granulome tuberculeux : amas arrondis plus clairs faits de cellules épithélioïdes ; quelques cellules géantes (flèche) mais avec nécrose (rose) abondante sur le côté gauche de la coupe (flèche).



Figure 29. Syndrome de Gougerot-Sjogren : gonflement parotidien droit soulevant le lobe de l'oreille.



Figure 30. Syndrome de Gougerot-Sjogren (autre cas) : IRM : gonflement massif de la parotide gauche

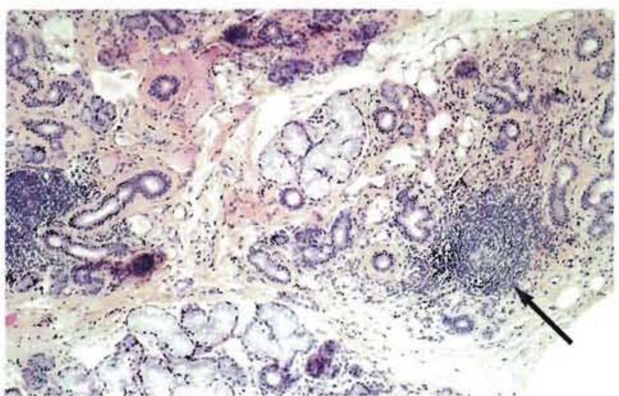


Photo : Pr J.-L. Kémény, Clermont

Figure 31. Syndrome de Gougerot-Sjogren (autre cas) : biopsie de glande salivaire accessoire : destruction étendue du parenchyme, noyée dans la fubrose (rose), image de régression canalaire (flèche du centre) ; surtout : infiltrat inflammatoire diffus formant un nodule dit aussi « *focus* » (flèche du bas à gauche) de plus de 50 cellules.



Photo : Dr Marie-Laure Fléchet

Figure 22. Urticaire : éléments ortiés.



Photo : Dr Marie-Laure Fléchet

Figure 23. Dermatite atopique : localisation aux creux poplités chez un grand enfant.



Photo : Dr Marie-Laure Fléchet



Photo : Dr Marie-Laure Fléchet

Figure 24. Eczéma de contact : à droite, sur les zones de contact avec le support d'un grand appareil d'orthodontie.

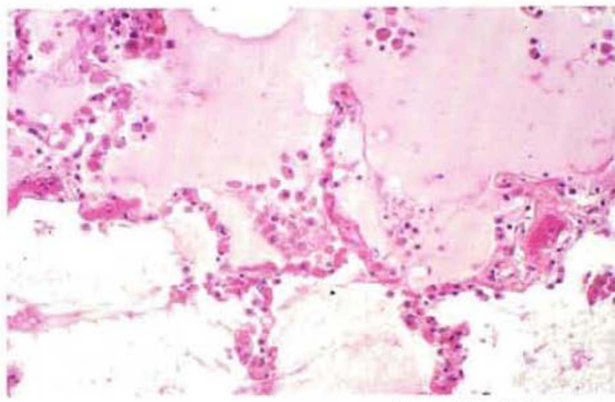


Photo : Pr J.-L. Kémény, Clermont

Figure 25. Inflammation aiguë : biopsie de poumon : stade œdémateux : moitié inférieure : alvéoles normalement aérées ; moitié supérieure : alvéoles distendues par liquide d'œdème (rose).

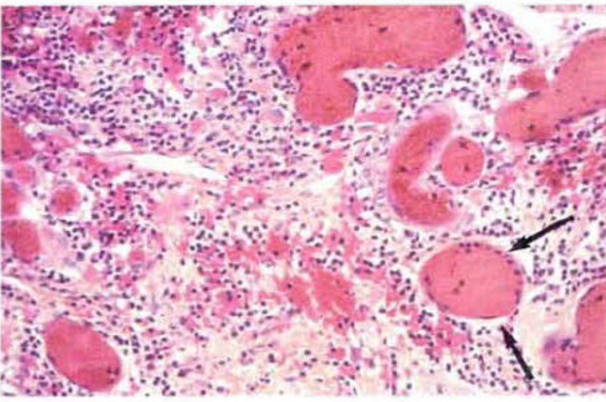
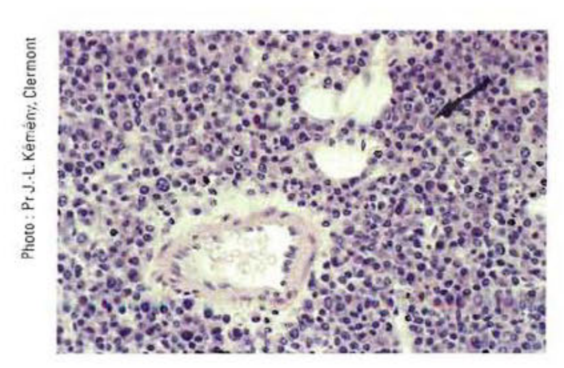


Photo : Pr J.-L. Kémény, Clermont

Figure 26. Inflammation aiguë : biopsie de poumon, stade congestif : nombreuses sections de vaisseaux (rouges) dilatés, à cellules endothéliales aplaties (flèche du bas) et avec des images de margination (flèche du haut) ; première phase de la diapédèse des cellules inflammatoires ; infiltrat parenchymateux diffus par ces cellules.



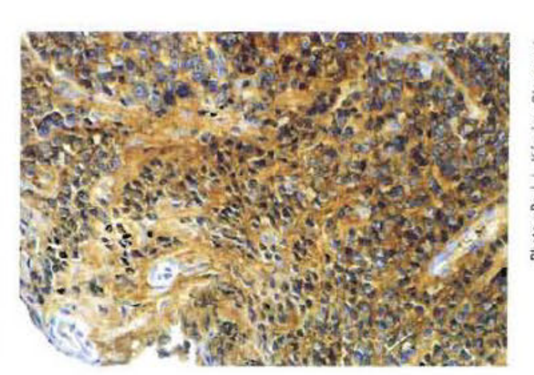
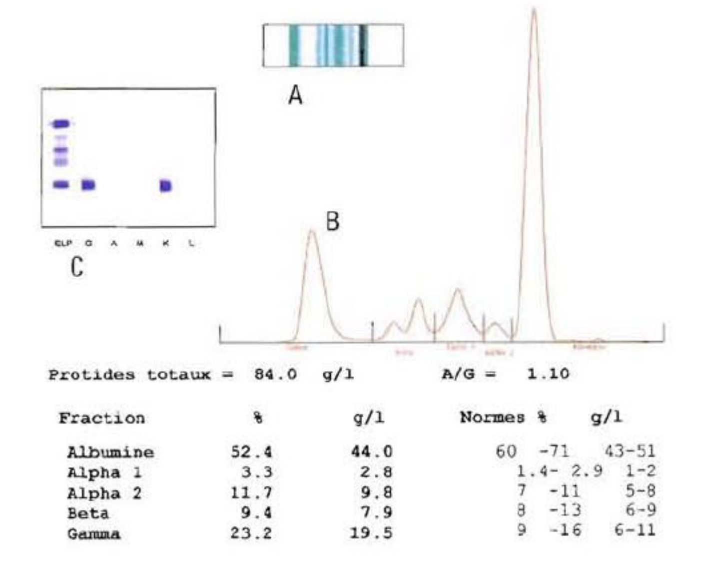


Figure 15. Composant monoclonal : biopsie de tumeur plasmocytaire : prolifération de plasmocytes monomorphes : noyaux excentré, parfois atypique, chromatine condensée en mottes, cytoplasme basophile (flèche).

Figure 16. Composant monoclonal : même tumeur en immuno-histochimie : anti-chaine lambda marqué à la péroxydase (jaune) : cellules plasmucytaires toutes productrices de chaines lambda : prolifération monoclonale



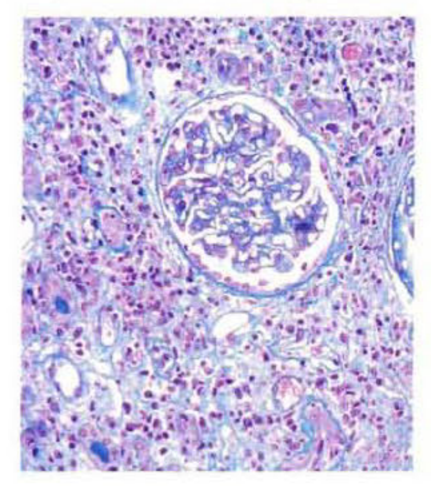
Protides totaux = 84.0 g/l A/G = 1.10

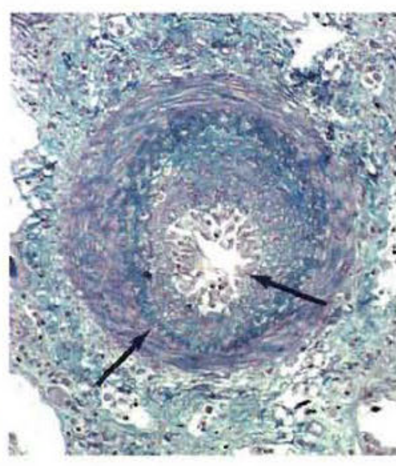
Fraction	%	g/l	Normes %	g/l
Albumine	52.4	44.0	60 -71	43-51
Alpha 1	3.3	2.8	1.4- 2.9	1-2
Alpha 2	11.7	9.8	7 -11	5-8
Beta	9.4	7.9	8 -13	6-9
Gamma	23.2	19.5	9 -16	6-11

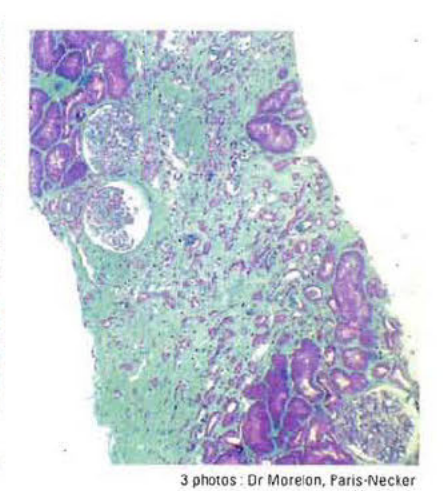
Figure 17. Composant monoclonal : électrophorèse : bande monoclonale (A) dans les gammaglobulines, quasi disparition des gammaglobulines polyclonqles ; pic (B) sur le tracé ; immunofixation (C) : trait à droite avec l'anti-kappa, trait à gauche avec l'anti-gamma : composant monoclonal G.kappa.



Figure 18. Composant monoclonal : myélome multiple des os : nombreuses lacunes à l'emporte-pièce, même visibles sur la voute crânienne de face.







3 photos : Dr Morelon, Paris-Necker

Figure 19. Transplantation : ponction-biopsie de greffon rénal en rejet aigu : glomérule respecté mais surtout le rste de la coupe inflitrat mononucléé péritubulaire et interstitiel.

Figure 21. Transplantation : ponction-biopsie de greffon rénal en rejet chronique : artère interlobulaire : épaississementt avec fibrose (verte) de toute la paroi et surtout enartérite proliférante (flèche) ; limitante élastique interne intacte (flèche) ; comparer à figure 10.

Figure 20. Transplantation : ponction-biopsie de greffon rénal en rejet chronique évolué : fibrose (verte) diffuse, y compris dans les 3 glomérules.



Figure 9. Maladie de Horton : artère temporale épaissie, rigide, indurée (et très douloureuse...).

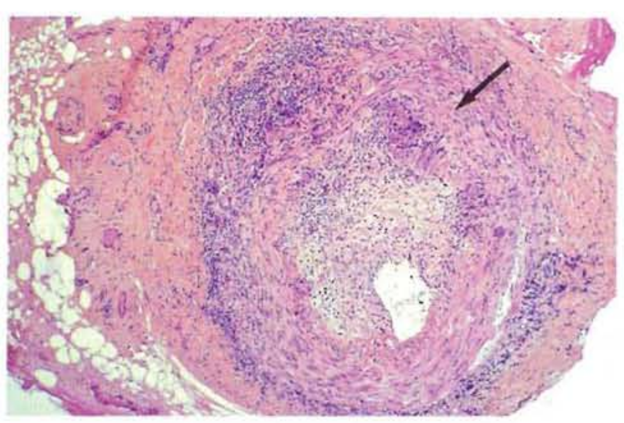


Photo : Pr J.-L Kémény, Clermont

Figure 10. Maladie de Horton : biopsie d'artère temporale : au centre, lumière artérielle réduite de plus des 3/4 par l'épaississement inflammatoire de **toute** la paroi : infiltrat de la média ais aussi de l'intima et de l'adventice ; cellules géantes (flèche) sans doute au contact de la mimitante élastique interne rompue et non visulaisée ; comparer à figure 20.



Photo : Pr P. Souteyrand, Clermont

Figure 11. Psoriasis : coude : squames nacrées sur peau enflammée ; peau hémorragique sous une squame arrachée (flèche).

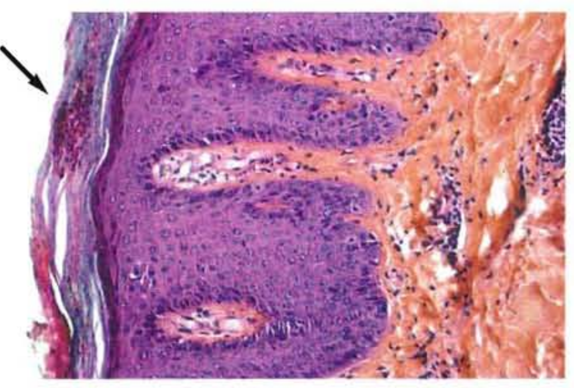


Photo : Pr J.-L. Kémény, Clermont

Figure 12. Psoriasis : épiderme violet, derme saumon : épaississement et prolifération du corps muqueux épidermique avec festonnement de la jonction dermo-épidermique normalement rectiligne ; inflitrat inflammatoire dans le derme et dans la couche cornée superficielle ; présence d'un micro-abcès de Munro-Sabouraud (flèche).

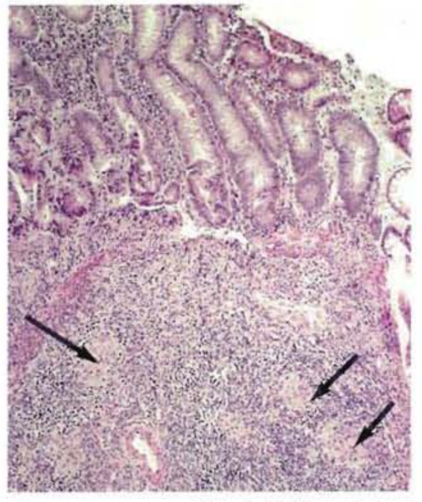


Photo : Pr J.-L. Kémény, Clermont

Figure 13. Maladie de Crohn : biopsie colique : dans la sous-muqueuse : granulomes (flèches) : centres rose = cellules épithélioïdes ; inflitrat inflammatoire étendu à toute la sous-muqueuse ; cryptes de la muqueuse respectées.

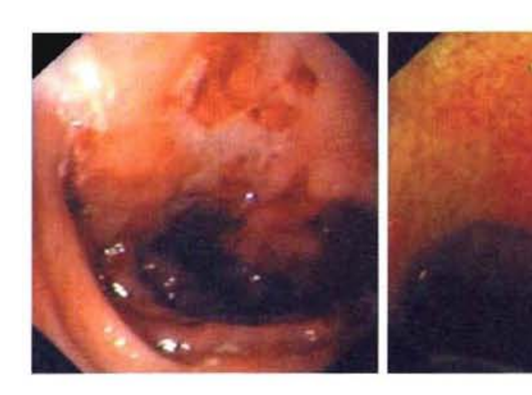


Figure 14. Coloscopies.
À gauche, maladie de Crohn, à droite, rectocolite (histologie : inflammation non spécifique), voir texte p. 125.



Figure 4. Lupus érythémateux disséminé : éruption érythémato-papulleuse en aile de papillon chevauchant l'arête du nez ; aussi éléments au-dessus des yeux et autour de la bouche.

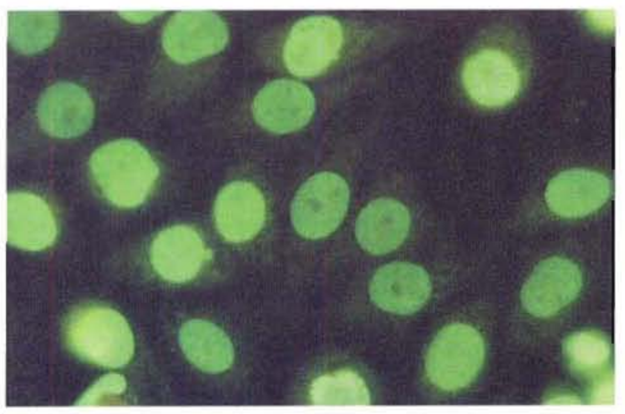


Photo : Pr G. Bétail, Clermont

Figure 5. Lupus érythémateux disséminé : immunofluorescence indirecte sur HEp2 : aspect « homogène », nuléoles négatifs.

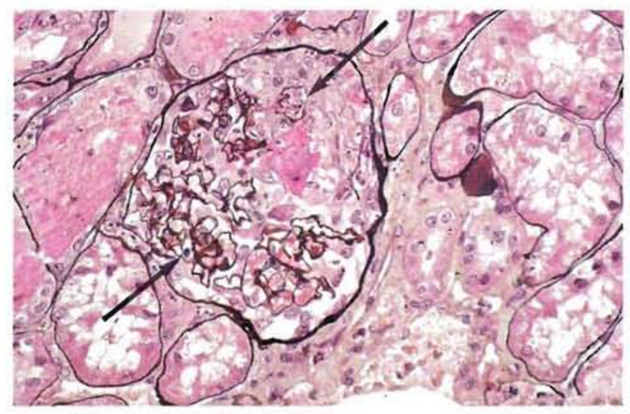


Photo : Pr J.-L. Kémény, Clermont

Figure 6. Lupus érythémateux disséminé : ponction-biopsie de rein ; glomérulonéphrite segmentaire et focale : partie supérieure droite du glomérule (flèche) : disparition du peloton glomérulaire, début de « croissant » ; partie inférieure gauche (flèche) : nombreuses sections du peloton glomérulaire encore intactes ; traits noirs : membrane basale (impregnation argentique).

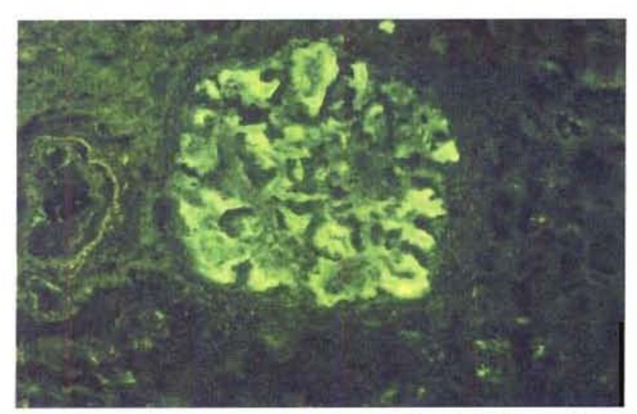


Photo : Pr J.-L. Kémény, Clermont

Figure 7. Lupus érythémateux disséminé : ponction-biopsie de rein : immunofluorescence **directe** : dépots (verts) endo-membraneux d'IgG et d'IgM.

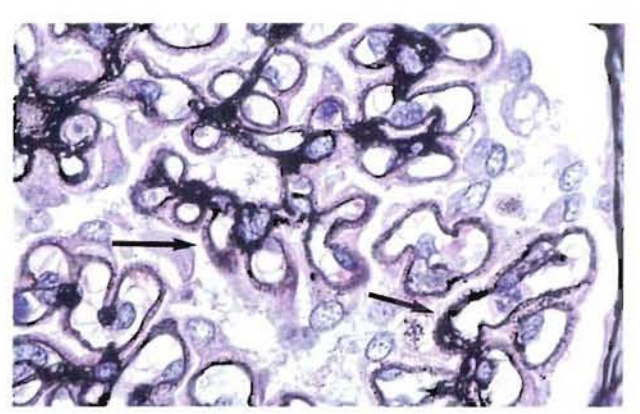


Photo : Pr J.-L. Kémény, Clermont

Figure 8. Lupus érythémateux disséminé : ponction-biopsie rénale ; glomérulo-néphrite extra-membraneuse : membrane basale (noire) épaissie par les dépots et formant des spicules pointant vers l'extérieur du capillaire (flèches).



Figure 1. Polyarthrite rhumatoïde évoluée : doigt en « col de cygne ».

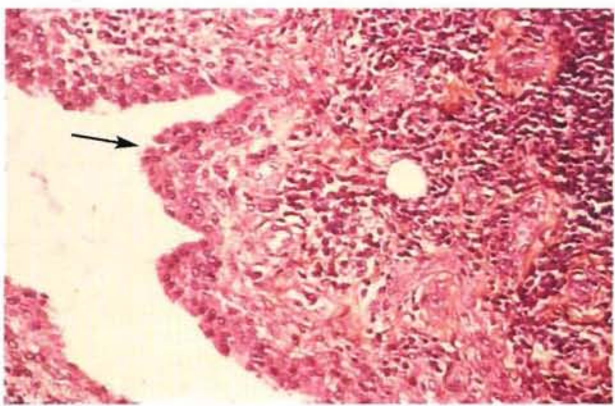


Photo : Pr J.-L. Kémény, Clermont

Figure 2. Polyarthrite rhumatoïde : ponction biopsie synoviale : à gauche : lumière articulaire ; à droite : franges synoviales infiltrées par des cellules lympho-plasmocytaires ; couche bordante synoviale hyperplasiée, deux assises cellulaires par endroit (flèche).



Figure 3. Polyarthrite rhumatoïde évoluée : avant-pieds triangulaires : hallus valgus + quintus varus.

MODULE 1. APPRENTISSAGE DE L'EXERCICE MÉDICAL

Question 4.	Évaluation des examens complémentaires. Intérêt pour le diagnostic

MODULE 8. IMMUNOPATHOLOGIE – RÉACTION INFLAMMATOIRE

Question 112.	Réaction inflammatoire
Question 113.	Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte
Question 114.	Allergies cutanéo-muqueuses chez l'enfant et chez l'adulte. Urticaire. Dermatite atopique. Eczéma de contact
Question 115.	Allergies respiratoires chez l'enfant et chez l'adulte
Question 116.	Pathologies auto-immunes
Question 117.	Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des anti-phospholipides
Question 118.	Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique
Question 119.	Maladie de Horton et pseudo-polyarthrite rhizomélique
Question 120.	Pneumopathie interstitielle diffuse
Question 121.	Polyarthrite rhumatoïde
Question 122.	Polyradiculonévrite aiguë inflammatoire (syndrome de Guillain-Barré)
Question 123.	Psoriasis et rhumatisme psoriasique
Question 124.	Sarcoïdose
Question 125.	Sclérose en plaques
Question 126.	Immunoglobuline monoclonale
Question 127.	Transplantation d'organes. Traitements immunosuppresseurs ou immunodépresseurs

DEUXIÈME PARTIE. MALADIES ET GRANDS SYNDROMES

Question 282.	Spondylarthrite ankylosante

TROISIÈME PARTIE. ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

Question 327.	Syndrome de Raynaud et sclérodermie systémique



ISBN 2-7298-1796-4